

10. Vývoj rozmnožovací soustavy

MAREK HAMPL

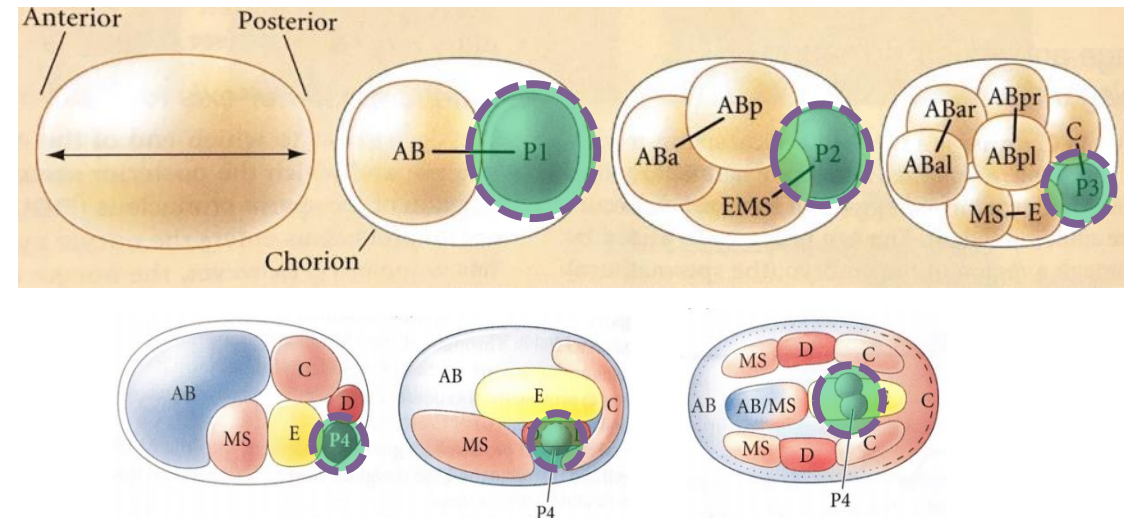
19. 4. 2023

Funkce rozmnožovací soustavy

- produkce zárodečných buněk (vajíčka, spermie)
- uložení a transport zárodečných buněk
- zplození a vývoj nových jedinců daného druhu

Vývoj rozmnožovací soustavy háďátka

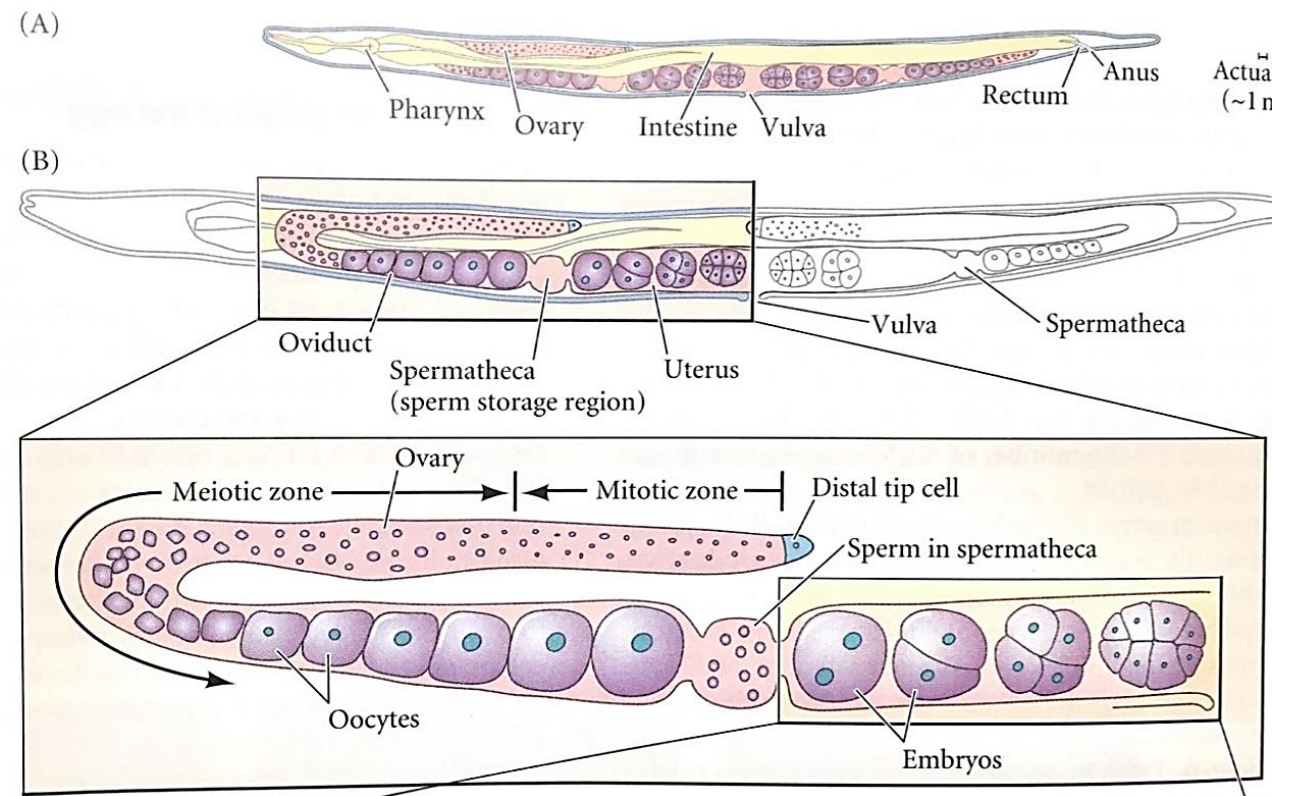
- **Hermafroditi** – produkce samičích (vajíčka) i samčích (spermie) zárodečných buněk uvnitř dospělého
- **Samci** – produkce samčích zárodečných buněk (spermie)
- somatické buňky rozmnožovacího systému i gonády vznikají z prekurzorových buněk:
 - **P1 → P2 → P3 → P4**
- P4 blastomera migruje do blastocelu blastoporem do oblasti vznikajícího střeva
- rozdělení P4 na prekurzory Z
 - **Z2 a Z3** – základ pro zárodečné buňky
 - **Z1 a Z4** – části rozmnožovacího systému



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Vývoj rozmnožovací soustavy háďátka

- **Hermafrodit** - rozmnožovací systém **párový** – vznik na anteriorní i posteriorní straně
- Prekurzory Z1 a Z4:
 - **ovária** (tvorba zárodečných buněk)
 - **Distal tip cell (DTC)** – podpora růstu gonád, podpora nebo inhibice mitózy a meiózy zárodečných buněk
 - **spermatéka** (uložení spermií, oplození vajíčka)
 - **děloha** (počátek štěpení)
 - **vulva** (otvor pro opuštění těla)
- Prekurzory Z2 a Z3:
 - prekurzory zárodečných buněk – **spermií** a **vajíček**
 - **časná meióza** – vznik **spermií**, **pozdější meióza** – vznik **vajíček**
 - vznik v ováriích
- vývoj **in utero** – cca **150 min**
- vývoj **ex utero** – cca **9 hodin**

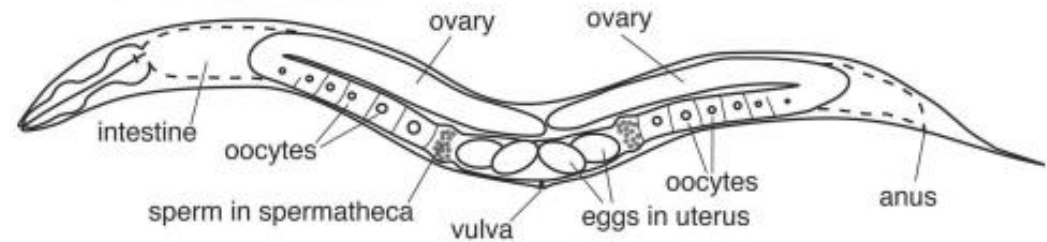


Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

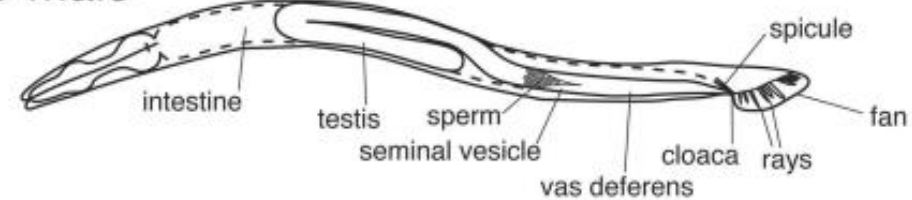
Hermafroditi vs. samci

- **Hermafroditi** – dva chromozomy X
- **Samci** – jeden chromozom X
- **Hermafroditi** – samooplození i páření se samcem
- **páření** – produkce hermafroditů a samců **1:1**
- **samooplození** – většina hermafroditů
- výskyt samců – 1/500
- **Páření:**
- <https://archive.eurekalert.org/multimedia/pub/67818.php>

XX hermaphrodite



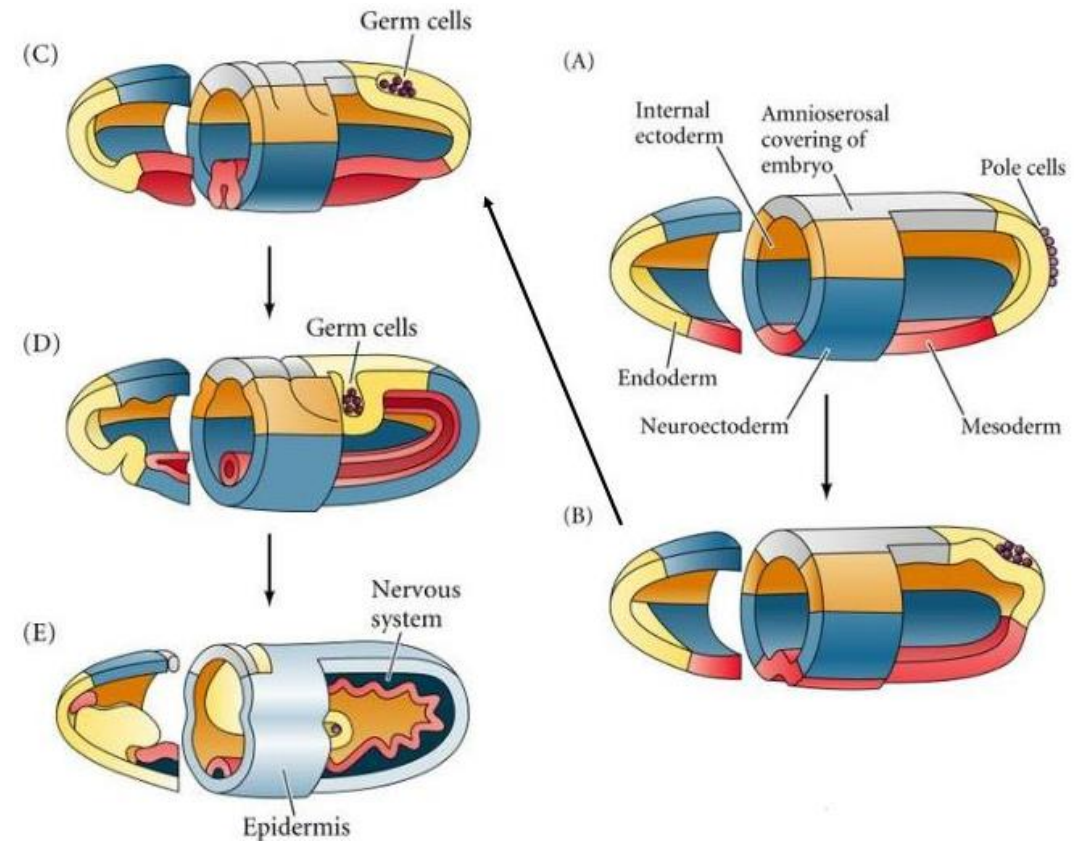
XO male



http://www.wormbook.org/chapters/www_somaticsexdeterm/somaticsexdetfig1.jpg

Vývoj rozmnožovací soustavy - *Drosophila*

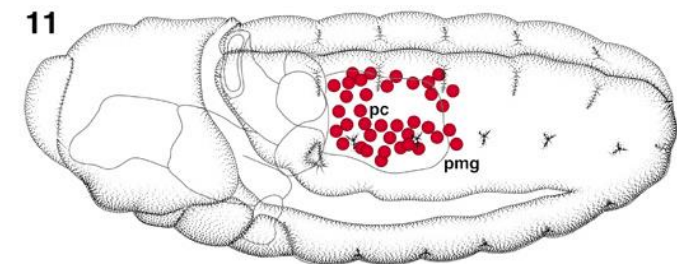
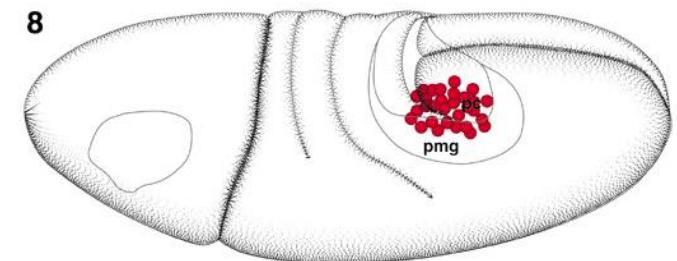
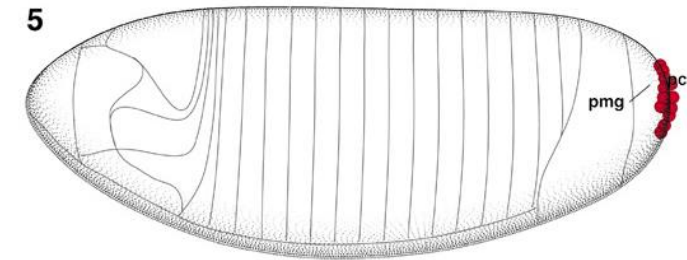
- vývoj ovarii, varlat, vývodů, externích genitálií a zárodečných buněk
- **zárodečné buňky** – vznik z polových buněk v oblasti posteriorního endodermu středního střeva
- **Buňky rozmnožovací soustavy** – mezoderm a ektoderm:
 - buňky gonád a folikulární buňky
 - buňky genitálního disku – externí genitál



Scott Gilbert. Developmental Biology 10th edition

Vývoj rozmnožovací soustavy - *Drosophila*

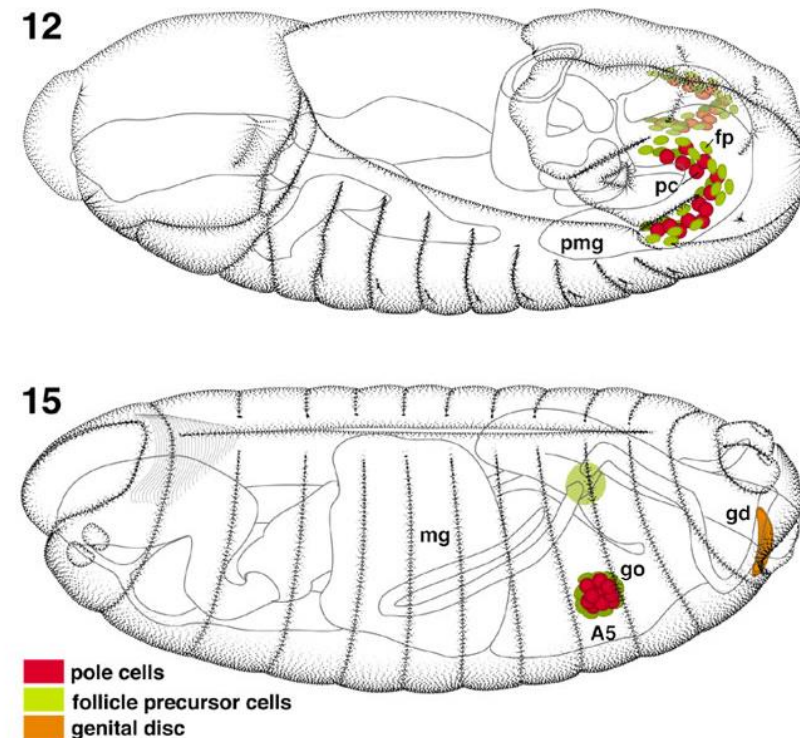
- **polové buňky (pc)** lokalizovány v oblasti posteriorního endodermu středního střeva (**pmg**)
- gastrulace - **inkorporace** polových buněk do **lumen** posteriorního středního střeva
- Epitel posteriorní části středního střeva se **rozvolňuje**– **migrace** polových buněk z **lumen** střeva
- buňky se dostávají do prostoru mezi dorzální část středního střeva a mezoderm



Hartenstein. Atlas of Drosophila Development

Vývoj rozmnožovací soustavy - *Drosophila*

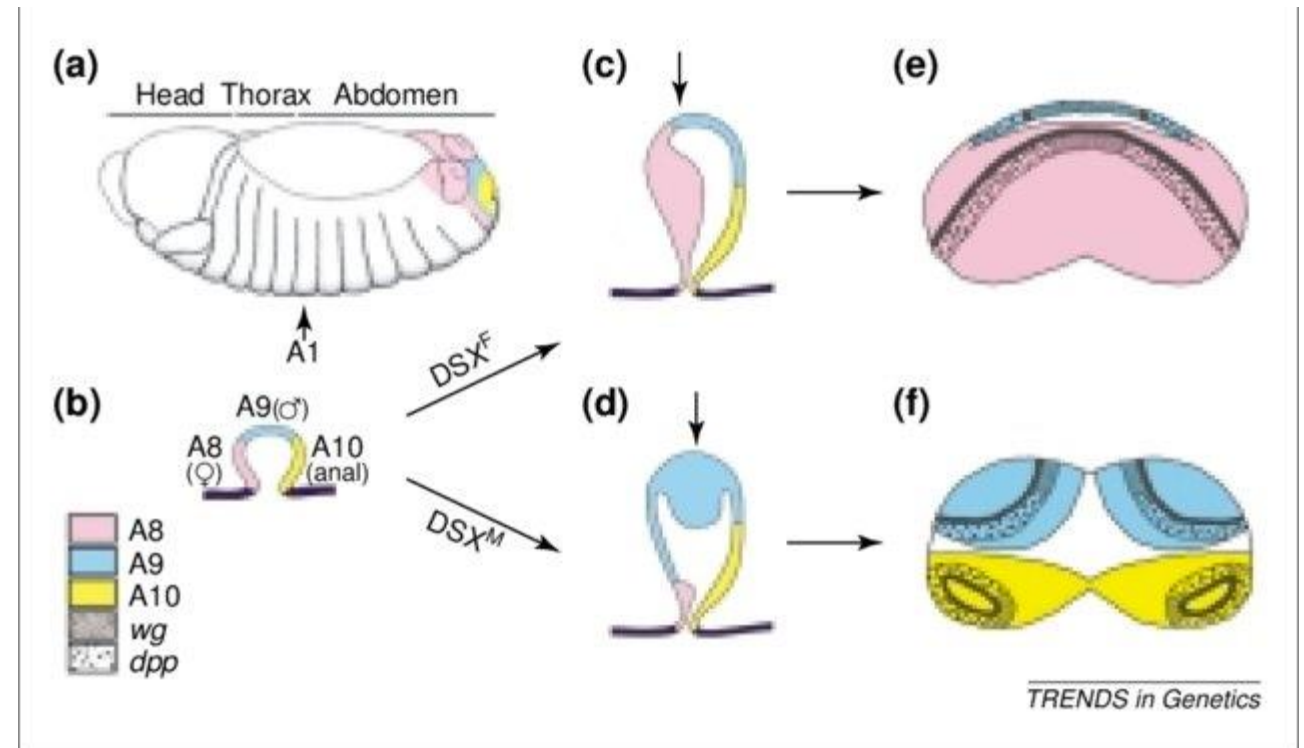
- **polové buňky (pc)** tvoří skupinu seřazených buněk na obou stranách embrya – **polové buňky v kontaktu** s prekurzorovými **folikulárními buňkami (fp)**
- **polové** buňky s **mezodermovými buňkami** tvoří **gonády (go)**
- vznik **gonád** laterálně v **5. abdominálním segmentu (A5)** – pouze některé polové buňky inkorporovány, zbytek se ztrácí ve žlutku
- **externí genitálie** – vznik z **genitálního disku (gd)** na ventrální straně z 8. břišního segmentu (samice) a 9. břišního segmentu (samci)



Hartenstein. Atlas of Drosophila Development

Genitální imaginární disk - *Drosophila*

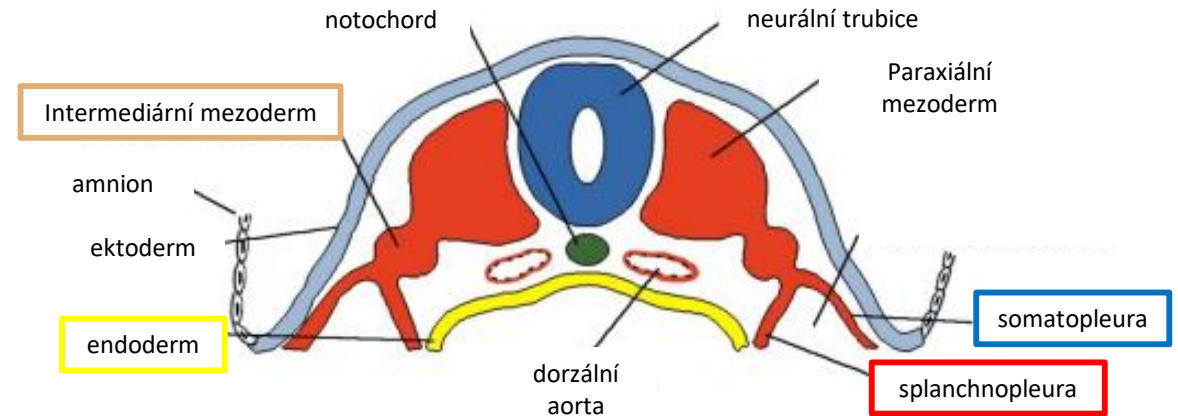
- posteriorní abdominální segmenty:
- **A8 (růžový)**, **A9 (modrý)**, **A10 (žlutý)**
- buňky všech tří segmentů tvoří tzv. **genitální prekurzorové buňky** ve ventrální epidermis (ektoderm)
- **invaginace** klastru buněk na konci embryogeneze
- vznik **genitálních disků**
- **pohlavně specifické proteiny (DSX)** – regulace **proliferace** v **genitálním disku** v požadovaném segmentu
- vznik **samičích (A8)** nebo **samčích (A9)** externích **genitálií**



Christiansen et al. 2022. *Trends in genetics*

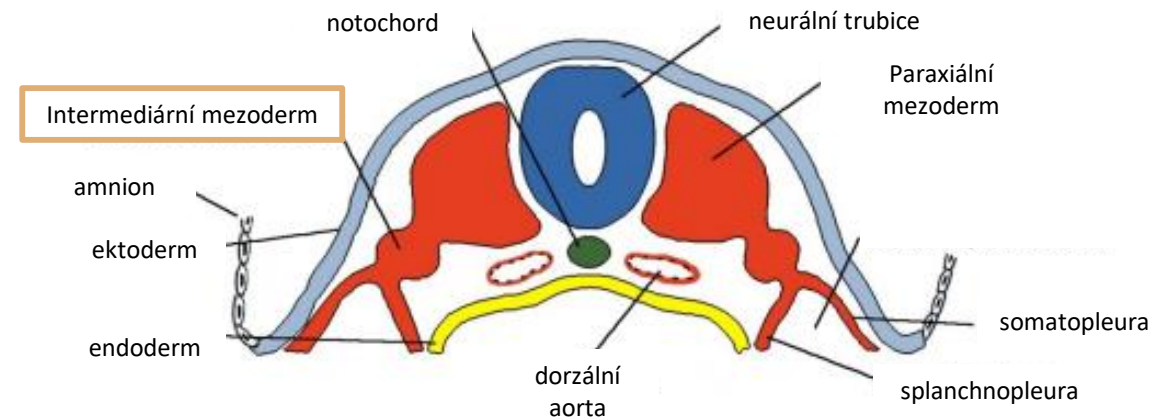
Původ a vývoj rozmnožovací soustavy obratlovců

- o hlavní zdroj tkání rozmnožovací soustavy – **intermediární mezoderm**
 - o **endoderm** – samci močová trubice a prostata, samice pochva
 - o **splanchnický mezoderm** – cévy, pojivová tkáň, svalové buňky
 - o **somatický mezoderm** – stroma vnějších genitálií
- o vývoj rozmnožovací soustavy úzce spjat s vývojem vylučovací soustavy (intermediární mezoderm)
- o rozmnožovací systém se vyvíjí později než vylučovací
- o rozmnožovací systém se dělí:
 - o **samičí** – vaječníky, vejcovody, děloha, pochva
 - o **samčí** – varlata, nadvarlata, chámovody, žlázy, močová trubice, penis



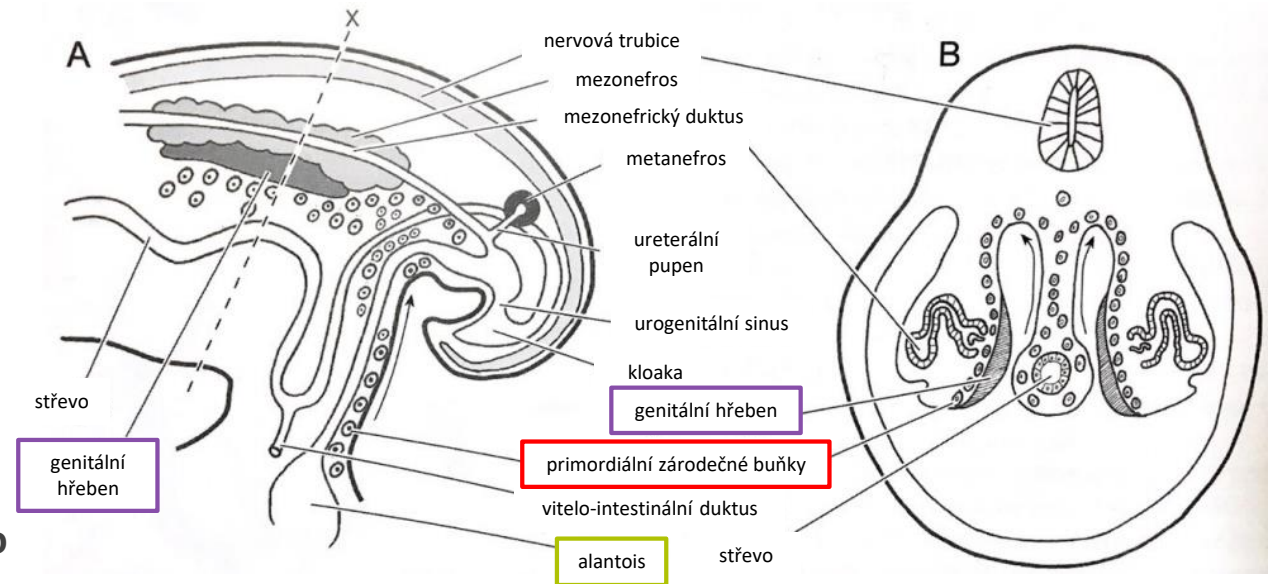
Vznik a vývoj intermediárního mezodermu

- mezoderm uložen **intermediárně** – mezi paraxiálním mezodermem a mezodermem laterální ploténky
- invaginace buněk epiblastu do prostoru mezi nově vzniklý endoderm (původně hypoblast) a vznikající ektoderm (původně epiblast)
- migrace buněk mezodermu kraniálně, kaudálně, laterálně
- vznik tří oblastí mezodermu:
 - **Paraxiální mezoderm** – nejbliže vyvíjející se neurální trubici
 - **Mezoderm laterální ploténky** – laterálně uložená část mezodermu
 - **Intermediární mezoderm** – uložen mezi paraxiálním m. a m. laterální ploténky



Vznik a vývoj primordiálních zárodečných buněk

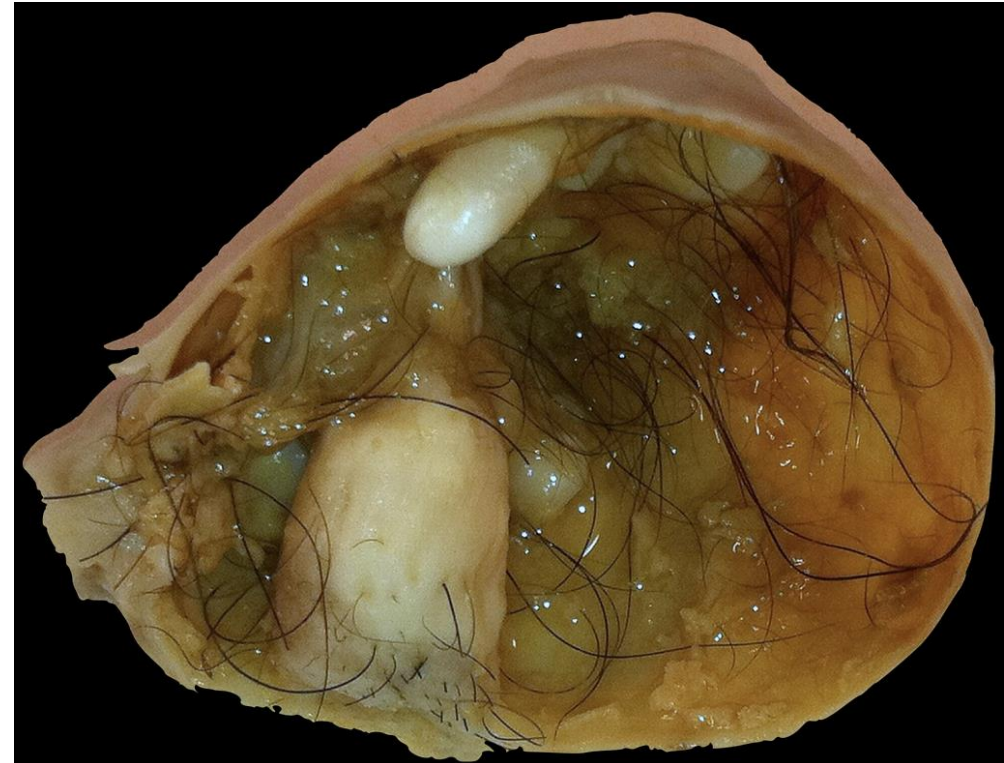
- **Primordiální zárodečné buňky** osídlují nediferencované pohlavní žlázy (varlata, vaječníky)
- migrace buněk **epiblastu** primitivním proužkem do oblasti žloutkového váčku a **alantois**
- dále migrace podél stěny zadního střeva do **genitálního hřebene** – oblast vývoje pohlavních žláz
- savci – **aktivní migrace** buněk okolními tkáněmi
- ptáci – **migrace** zárodečných buněk pomocí **krevního oběhu**
- dozrávání v gonádách – buňky mimo gonády umírají, přeživší buňky mohou způsobit vznik **teratomů**



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

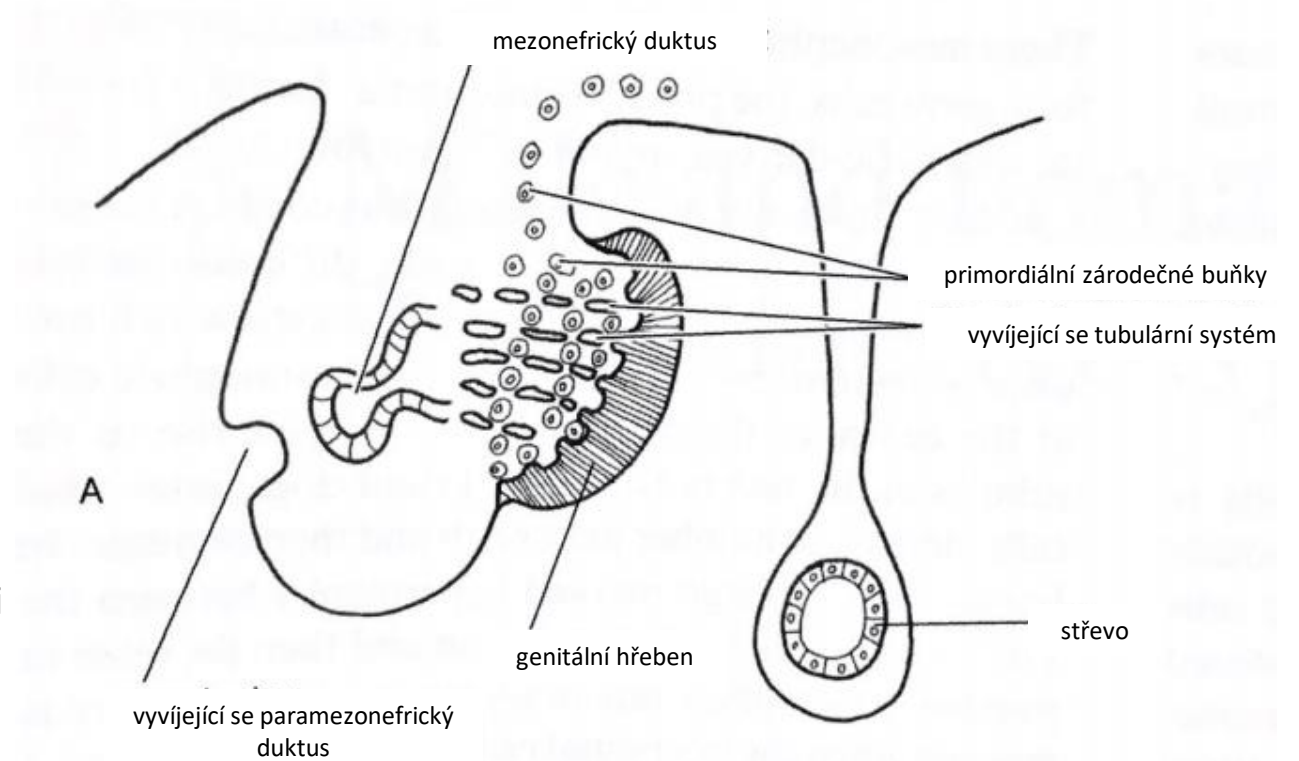
Vznik teratomů

- nádory vznikající ze zárodečných buněk
- vznik z buněk, které nedocestovaly až do gonád a neumřely
- původ v **epiblastu** → nádor může být tvořen tkáněmi všech tří zárodečných vrstev



Vývoj pohlavních žláz a vývodů

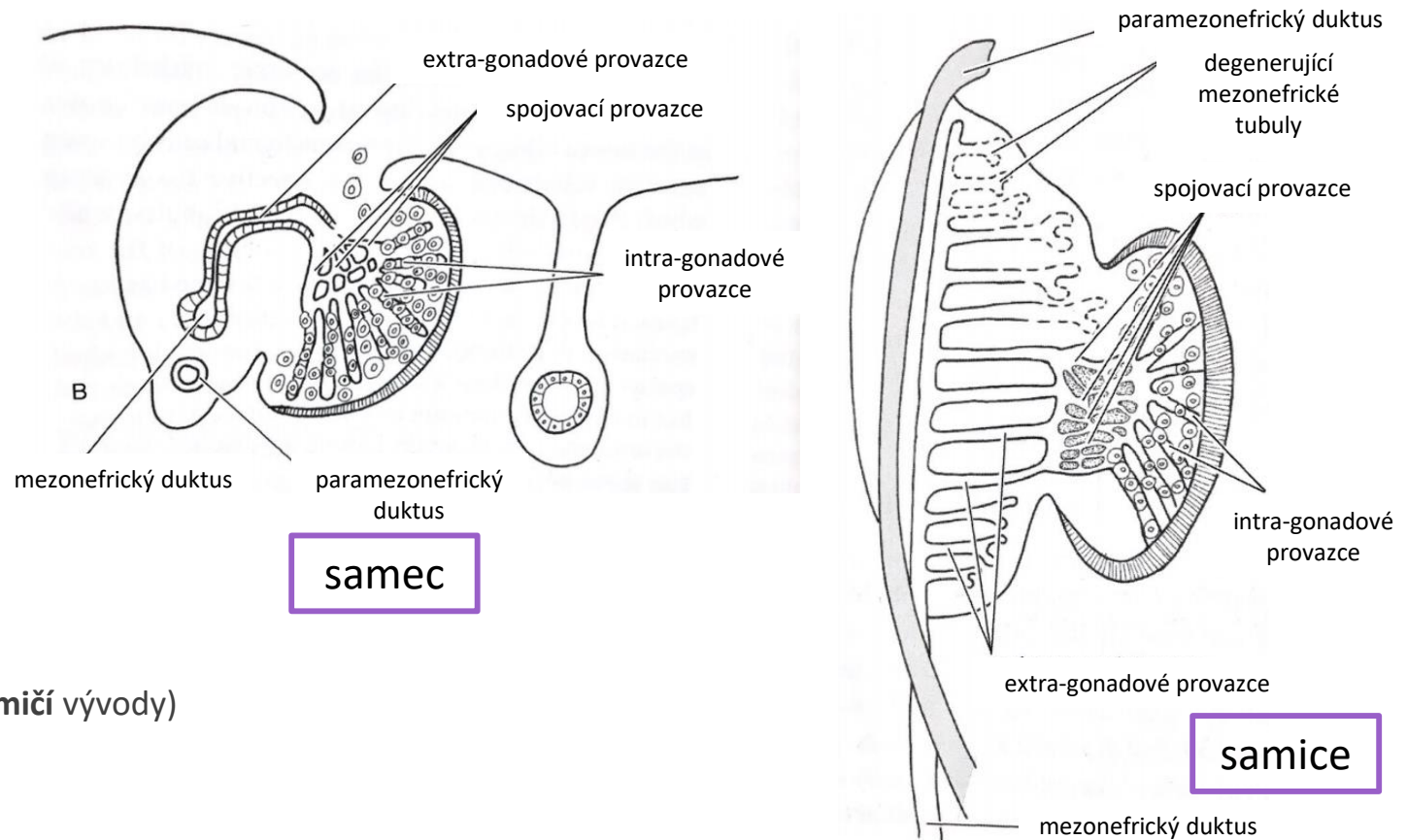
- vývoj **nediferencovaného** stádia žláz ze tří zdrojů:
 - mezenchymové buňky intermediárního mezodermu
 - coelomový epitel
 - buňky mezonefrických tubulů
- vývoj základů – **genitálních hřebenů** – po obou stranách mediálně od mezonefros
- vystupují do coelomové dutiny obalené **coelomovým epitelem**
- **prodlužování** podél kraniokaudální osy (z hrudní do bederní oblasti)
- **nediferencované** žlázy jsou **osidlovány** primordiálními **pohlavními** buňkami
- buňky mezonefros a mezonefrických tubulů - vznik tubulárního systému **rete**



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývoj pohlavních žláz a vývodů

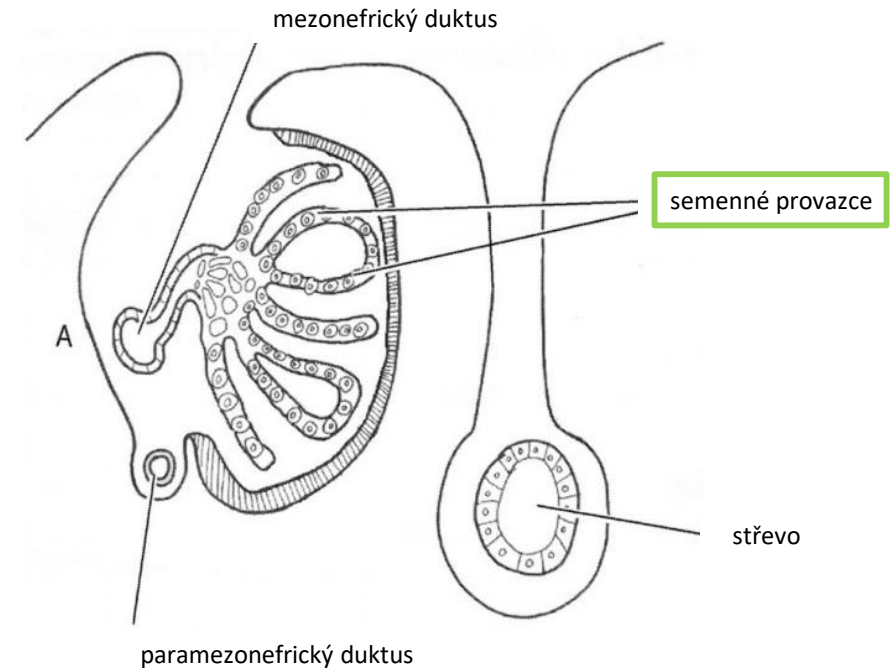
- tubulární rete systém se dělí na tři části:
 - **extra-gonadové** provazce
 - **spojovací** provazce
 - **intra-gonadové** provazce
- **proliferace** vnitřní části vznikajících gonád – **zakulacování** gonadového hřebene
- zachováno **spojení** s přilehlými mezonefros
- vznik základů **vývodů**:
 - **Wolfovy** vývody – z nefrických duktů (**samčí** vývody)
 - **Mullerovy** vývody – z paramezonefrických duktů (**samičí** vývody)



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývoj a zrání varlat

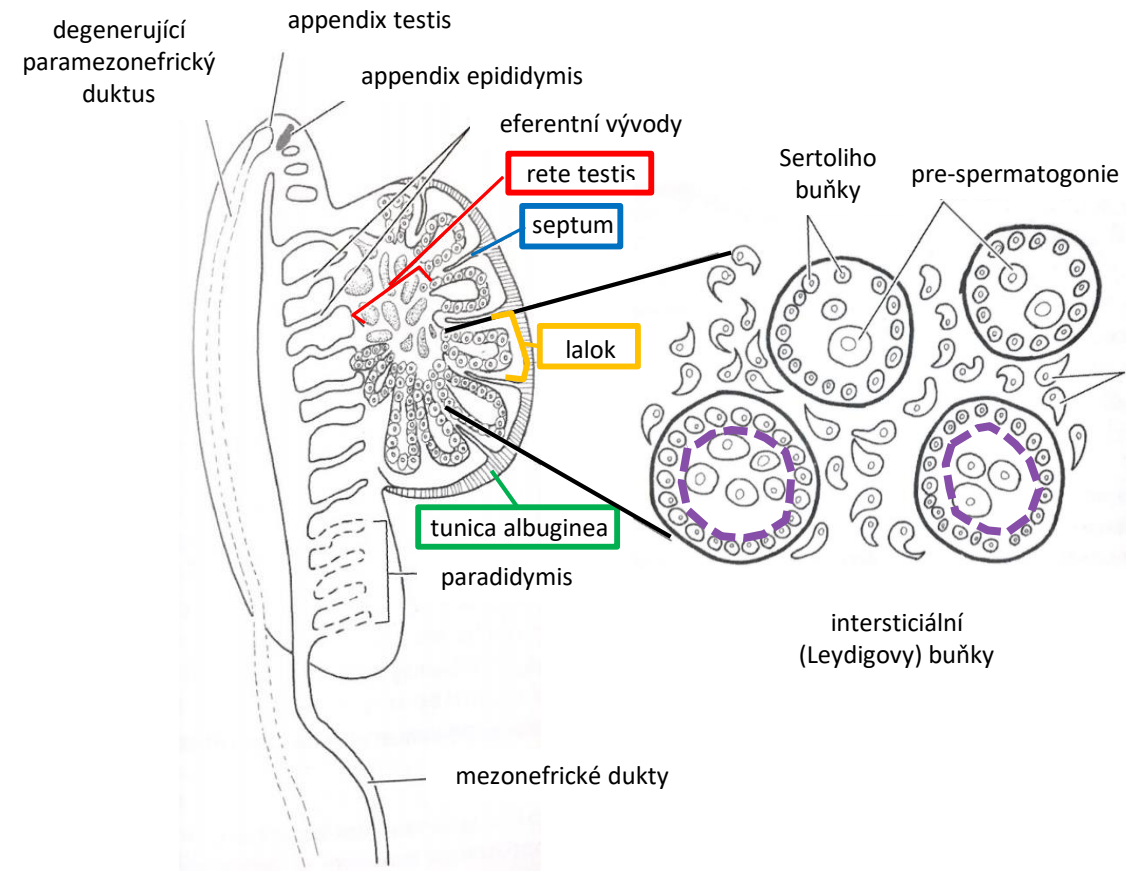
- vznik **semenných provazců** z mezonefrických buněk na **periferii** → inkorporace zárodečných buněk
- semenné **provazce** se **spojují** s mezonefrickými **buňkami** v **centru** gonád – semenné provazce se začínají stáčet – vznik základů **semenotvorných kanálků**
- **semenné provazce** – plné struktury tvořené dvěma typy buněk:
 - **periferie** – prekurzory **Sertoliho** buněk
 - **centrálně** – prekurzory **spermií** (pre-spermatogonie)



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývoj a zrání varlat

- **semenotvorné základy** výsledně tvořeny:
 - **stěna** – Sertoliho buňky (buňky podporující vývoj spermií)
 - **střed** – vývoj prekurzorů **spermií**
- **buňky v prostoru mezi základy semenotvorných kanálků:**
 - **Intersticiální (Leydigovy) buňky** – mezodermové buňky diferencující pod vlivem základů semenotvorných kanálků, produkce **testosteronu**
- **mezonefrické buňky v centru** – vznik kanálků **rete testis** (sít kanálků mezi semenotvornými kanálky a eferentními vývody)
- mezenchymové **buňky pod coelomovým epitelem** – tvorba pojivové tkáně **tunica albuginea**
- **septa** navazující na tunica albuginea tvořena z **mezenchymových buněk** mezi vyvíjejícími se kanálky – vznik **laloků**
- **kanalizace** – vznik **tubulů** ze semenotvorných provazců (puberta)



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývojové vady varlat

o Nesestoupilé varle (kryptorchismus)

- o Nejčastější vrození vada mužského rozmnožovacího systému (až 25 %)
- o Nedojde k sestoupení varlete/varlat do šourku
- o Často dojde k sestoupení později (do 3 měsíců po porodu)
- o Jinak řešeno chirurgicky

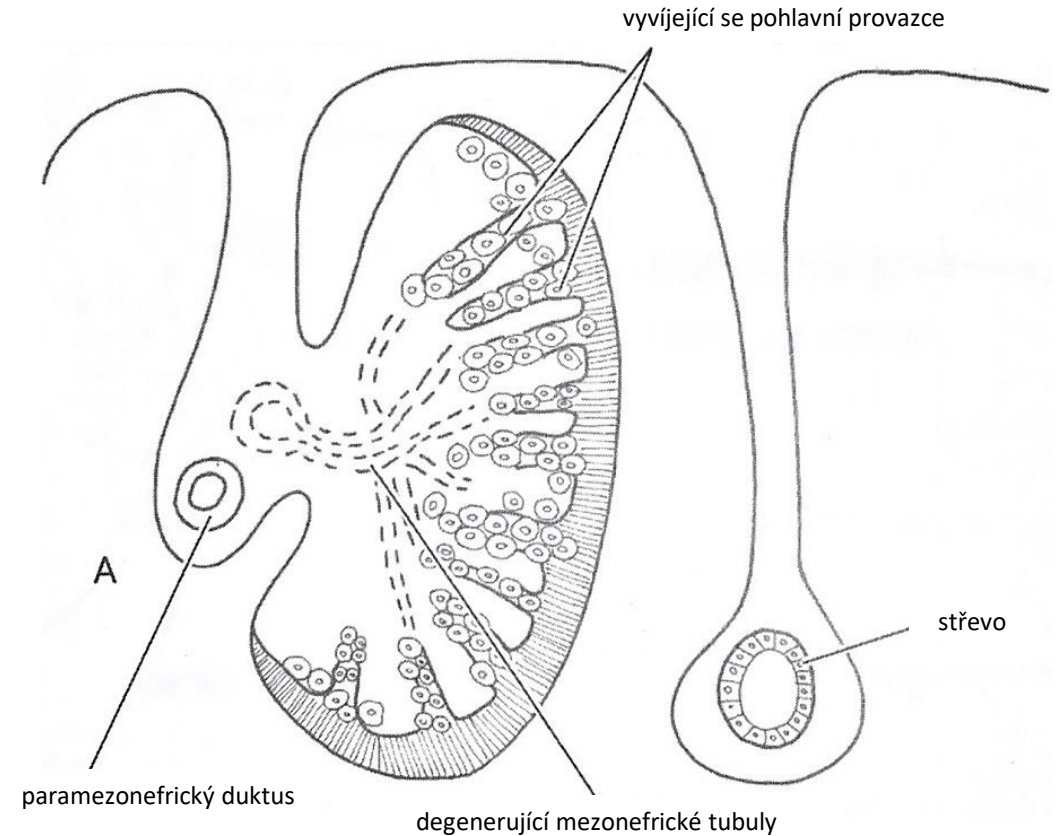


o Anorchie

- o úplné chybění jednoho nebo obou varlat
- o velice vzácné (1:20000)
- o původ není známý

Vývoj a zrání vaječníků

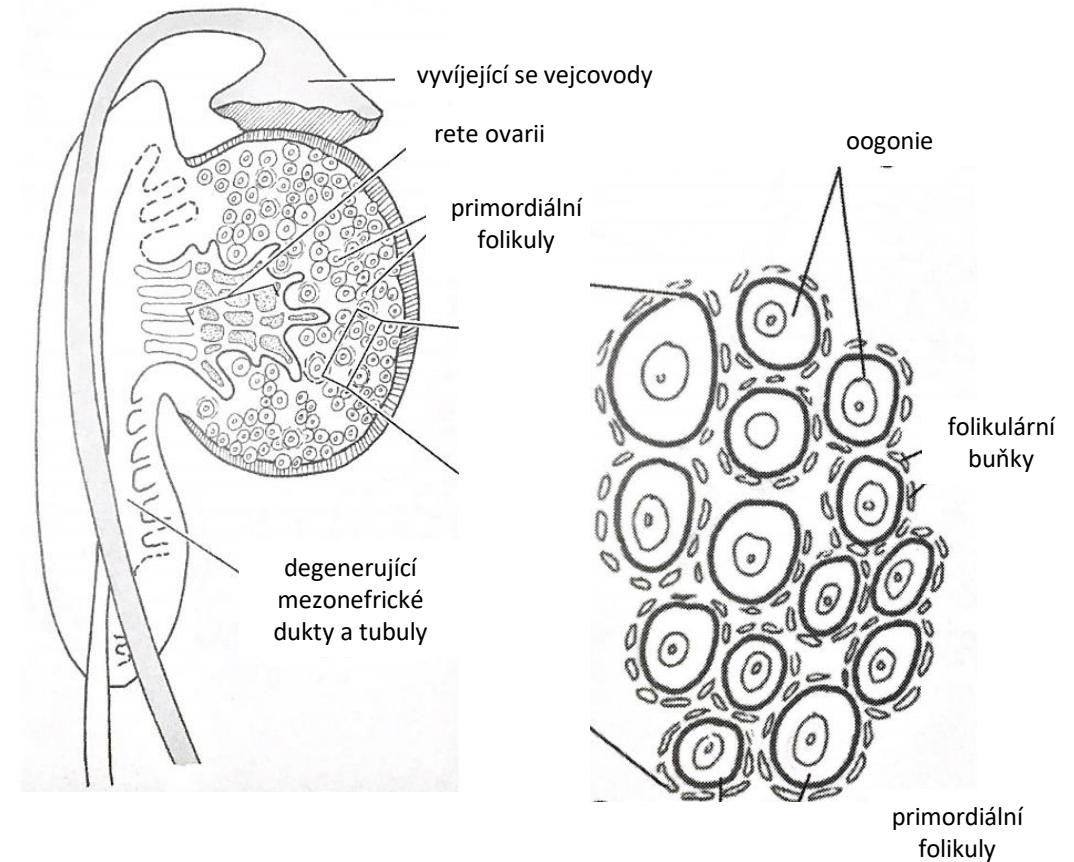
- vznik **pohlavních provazců** z coelomového epitelu – inkorporace zárodečných buněk
- **mezonefrické** tubuly začínají degenerovat a **rozpadat se**
- **provazce** se následně **rozpadají** – následuje **intenzivní mitotická** aktivita **zárodečných** buněk



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývoj a zrání vaječníků

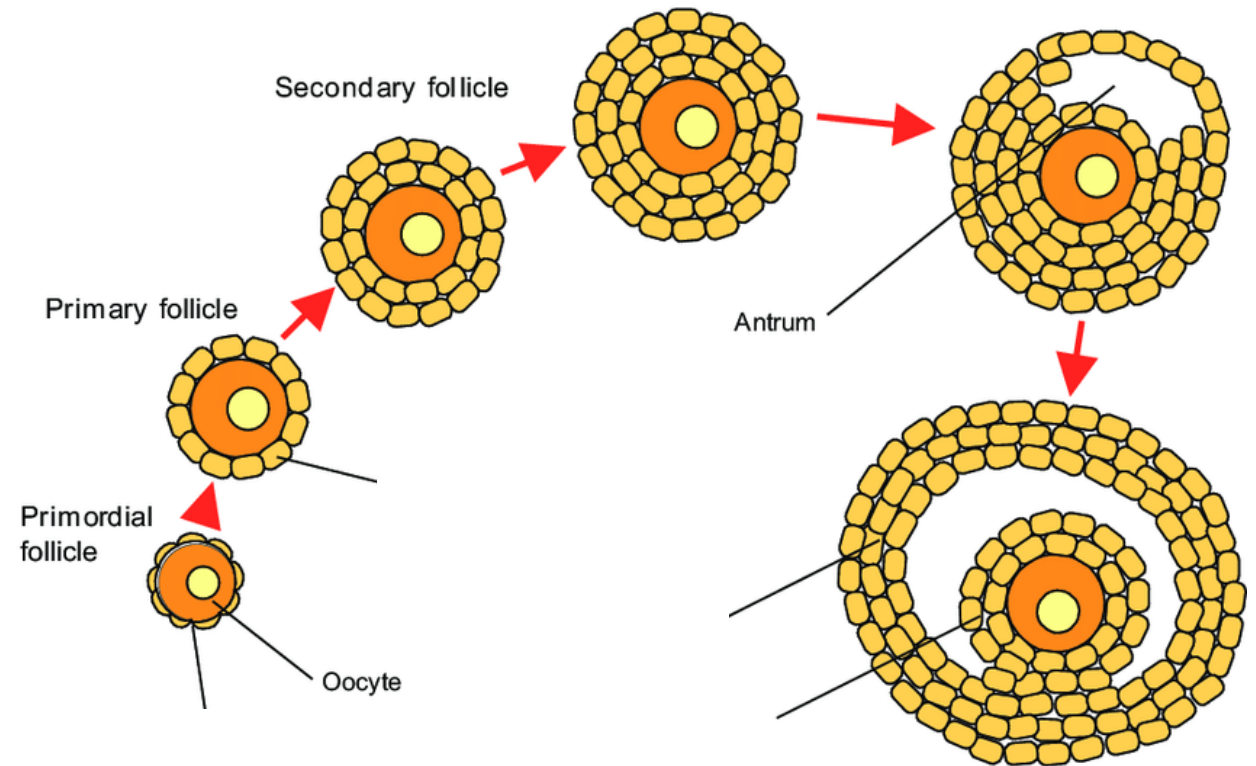
- o **ukončení mitotické aktivity** prekurzorových buněk vajíček (u savců přibližně okolo období narození)
- o **primordiální oocyty** po **posledním mitotickém dělení** – **oogonie** - jsou obkloповány buňkami původem z coelomového epitelu – **folikulární buňky**
- o vznik **primordiálních folikulů** – **zárodečná buňka** uzavřená **bazální membránou** obklopená **folikulárními buňkami**



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývojová stádia folikulů

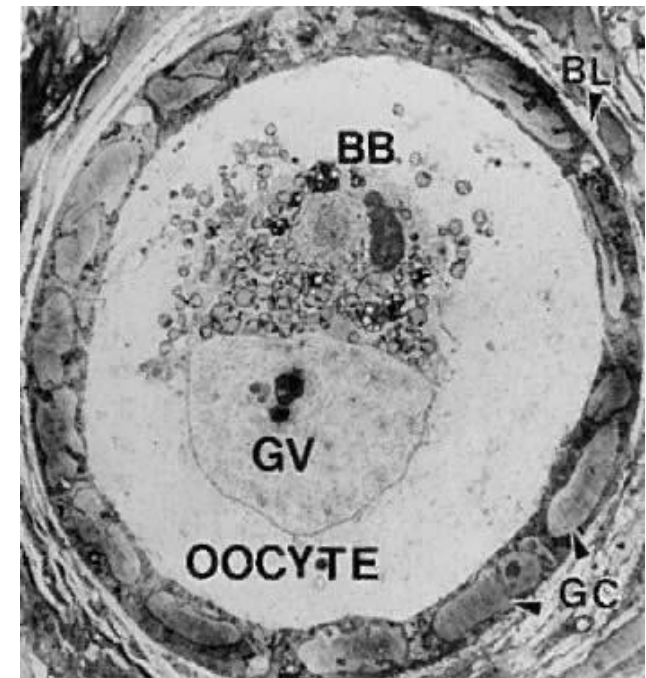
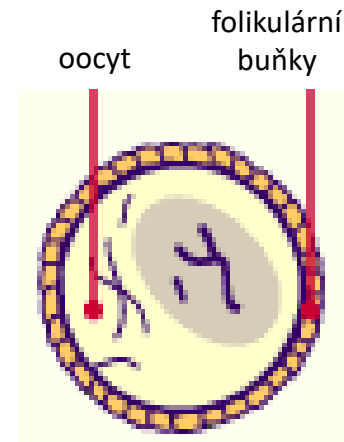
- **Folikulogeneze** – vývoj folikulů, od primordiálního folikulu po Graafův folikul
- vývojová stádia folikulů:
 - Preantrální – primordiální, primární, sekundární
 - Antrální – terciární, Graafův



Andersson, OAI.

Primordiální folikul

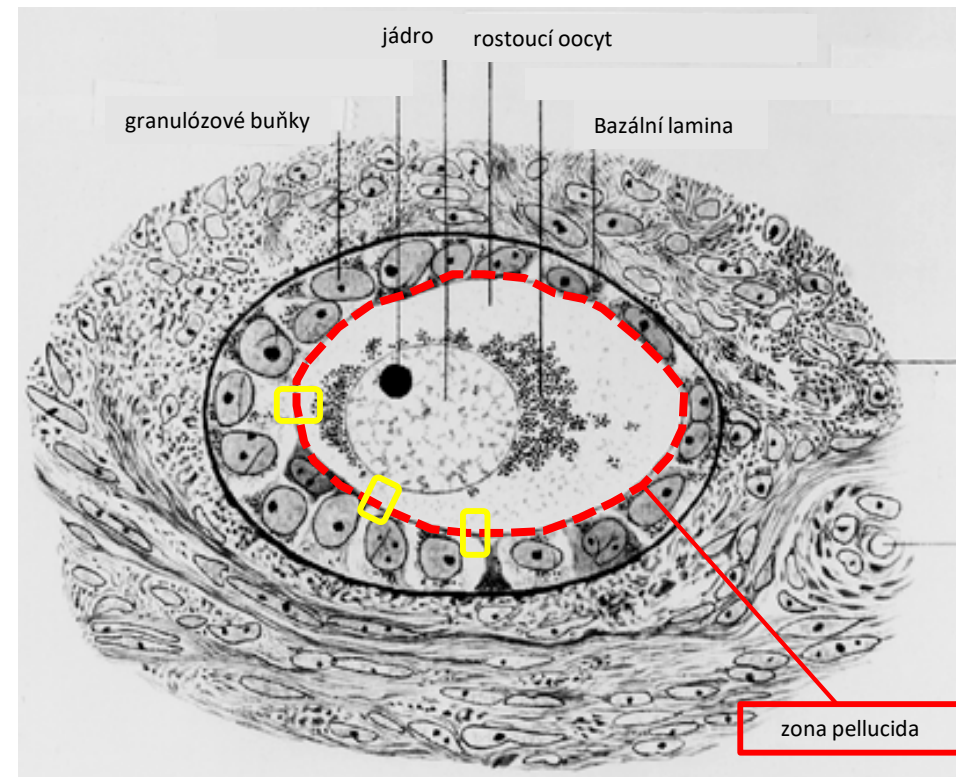
- zárodečná buňka obalená bazální laminou
- bazální lamina obalená jednou vrstvou **folikulárních** epiteliálních buněk
- folikulární (**granulózové**) buňky vznikají z coelomového epitelu
- většina folikulů ve vaječníku jsou primordiální folikuly



Erickson, 2008. Glob Libr Womens Med

Primární folikul

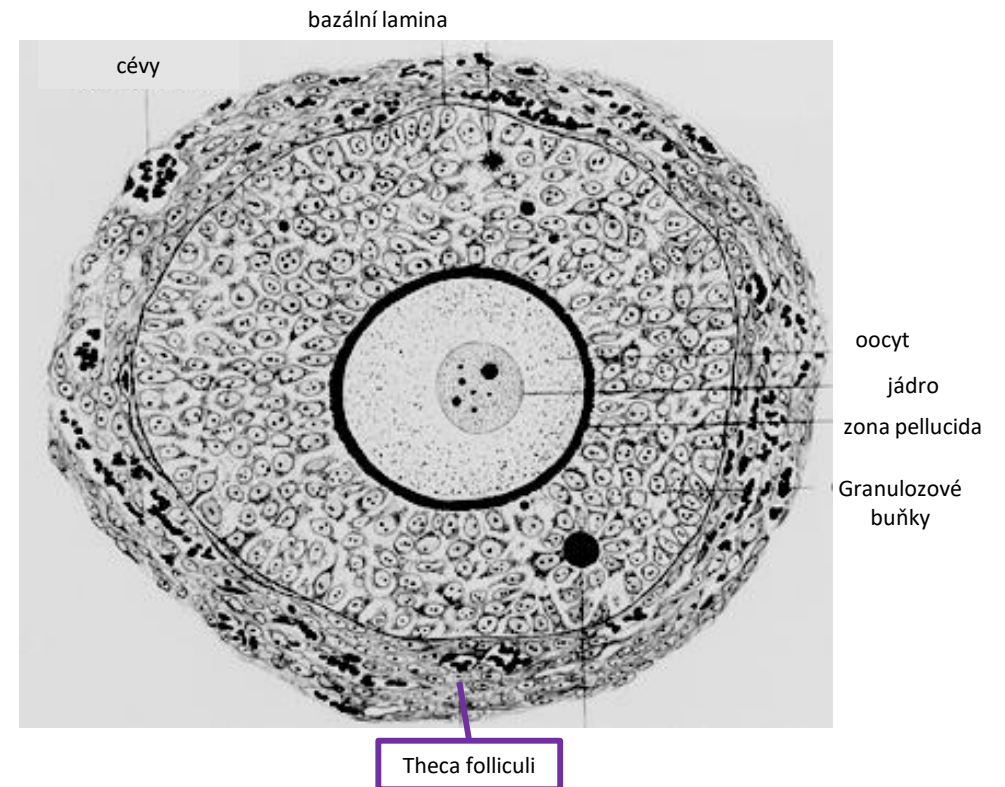
- zárodečná buňka obalena jednou až dvěma vrstvami **kubických** granulózových buněk
- oocyt začíná růst a diferencovat, počátek tvorby extracelulárního obalu oocytu – **zona pellucida**
- granulózové buňky vysílají **výběžky** přes zona pellucida do oocytu
- vznik **kanálů** nezbytných pro **transport** iontů, metabolitů a signálních molekul mezi oocytem a okolními buňkami



Erickson, 2008. Glob Libr Womens Med

Sekundární folikul

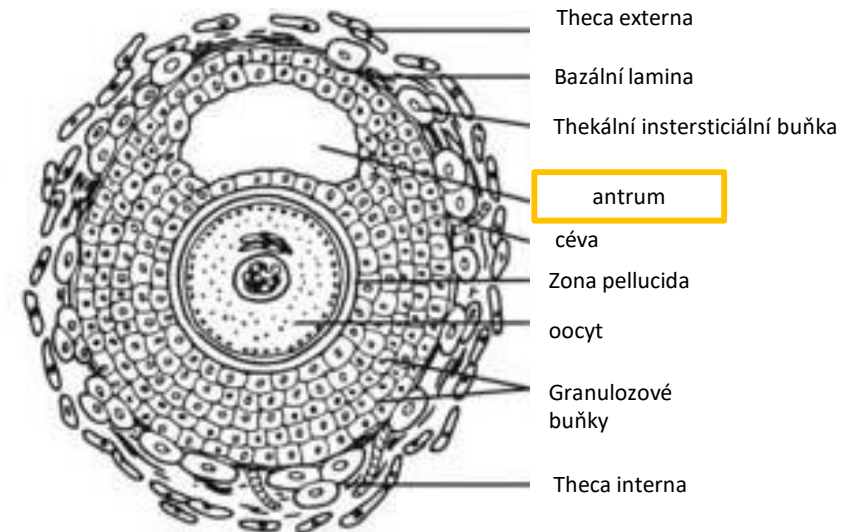
- **proliferace** folikulárních buněk → zárodečná buňka obalena dvěma až deseti vrstvami buněk
- vrstevnatý kubický až nízce cylindrický epitel
- z přilehlých buněk stromatu vznik vrstvy **Theca folliculi**
- rozvoj **cév** – přívod a odvod látek
- **thekální vrstva** tvořena dvěma částmi:
 - **interna** – některé buňky diferencují – **thekální intersticiální buňky** (tvorba androgenů)
 - **externa** – diferenciací do buněk **hladké svaloviny**
- růst oocytu **ukončen**



Erickson, 2008. Glob Libr Womens Med

Terciární folikul

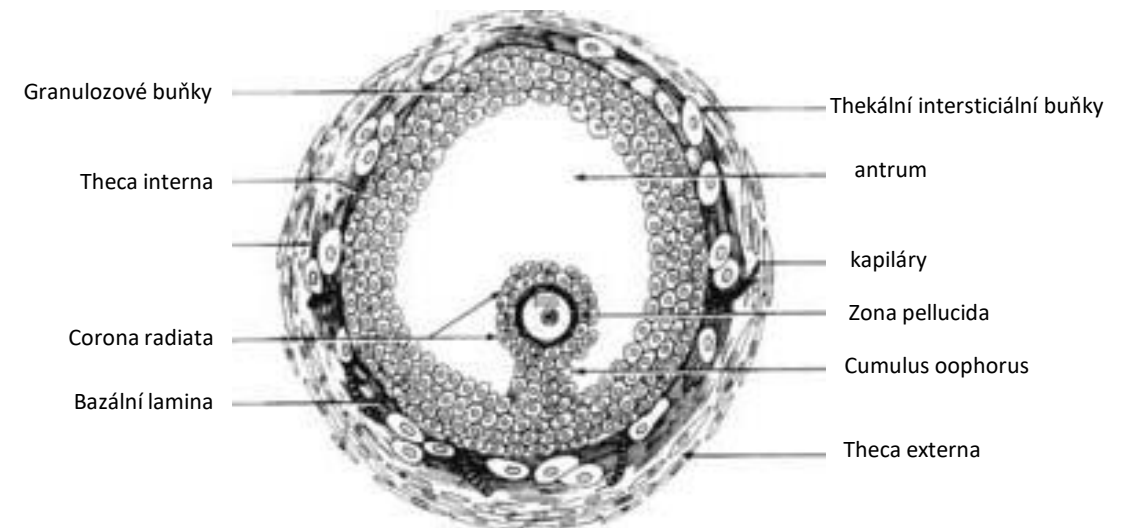
- přechod ze sekundárního do terciárního folikulu – vznik **dutiny** ve vrstvě granulárních buněk - **antrum**
- **kavitace** – akumulace folikulární kapaliny mezi buňkami granulózové vrstvy
- dokončení kavitace – vznik **folikulární dutiny** – základ Graafova folikulu



Erickson, 1995. The ovary: Basic principles and concepts

Graafův folikul

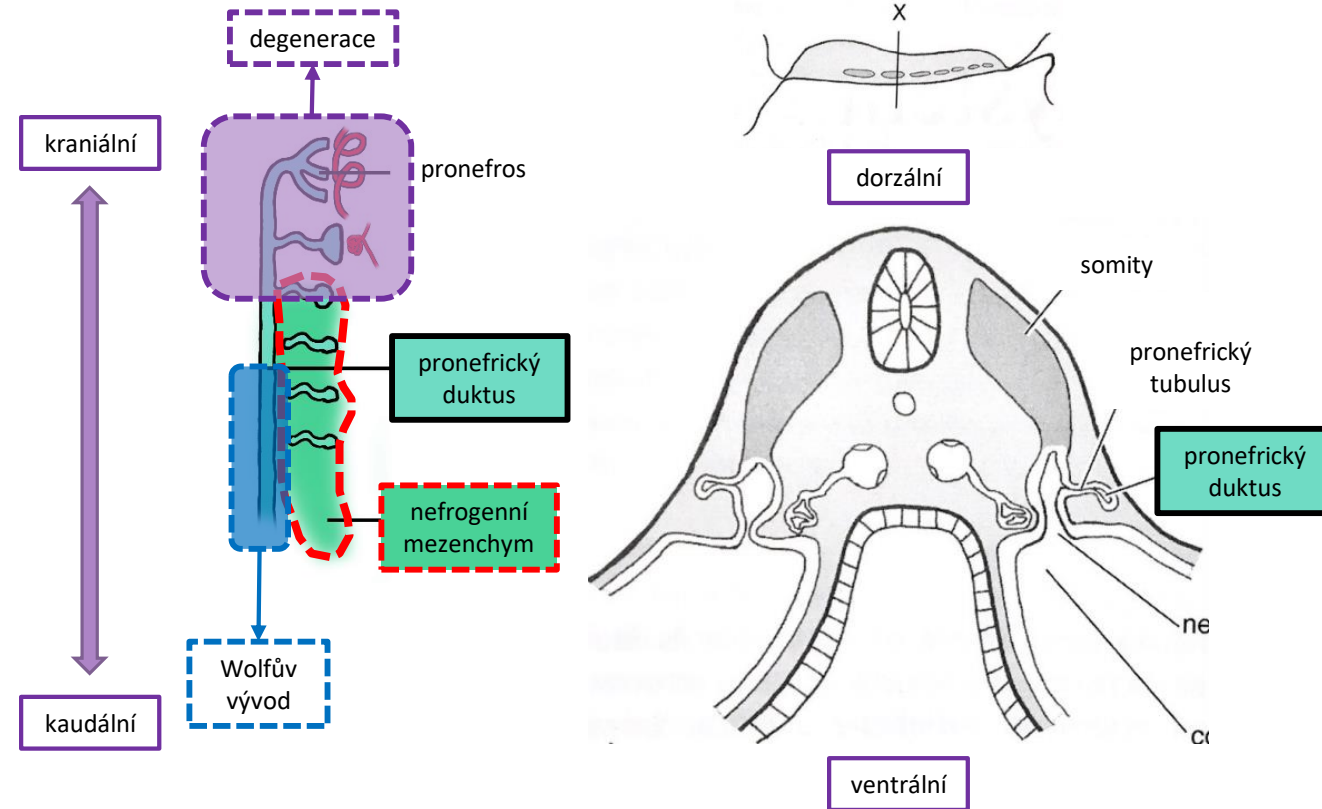
- vznik kompletní **folikulární dutiny** – Graafův folikul často označován jako antrální
- typické pro **savce**, antrum a folikulární kapalina se **nevytváří u plazů ani ptáků**
- nedochází k morfologickým změnám – Graafův folikul jen roste
- **Theca externa** – **hladké svalové buňky**, pravděpodobně způsobují **kontrakce při ovulaci**
- vrstva granulózových buněk se rozděluje:
 - periferie – více vrstev buněk
 - stopka – **cumulus oophorus** (spojení oocyty s granulózovou vrstvou)
 - **Corona radiata** – granulózové buňky v těsné **blízkosti oocytu**



Erickson, 2008. Glob Libr Womens Med

Vývoj samčích vývodů

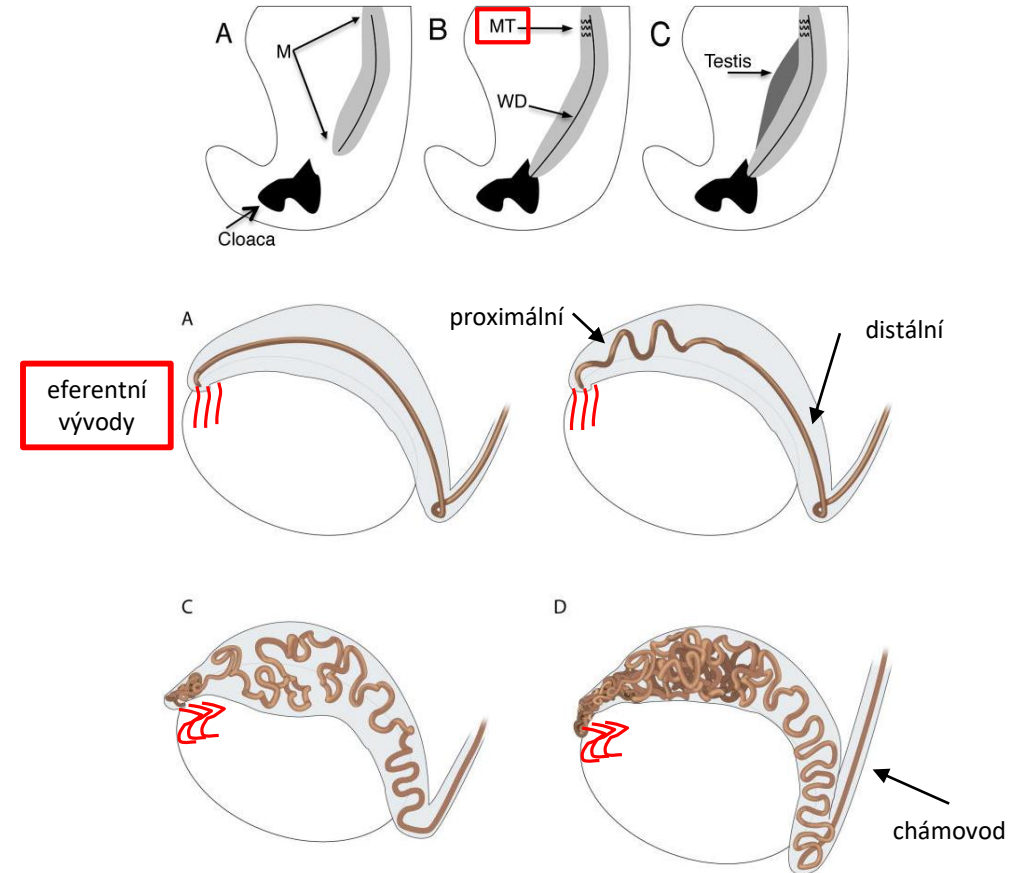
- pronefrické základy vznikají **ventrálně** od vyvíjejících se **kraniálních** somitů
- mezodermové buňky vytvářejí **pronefrické dukty** (trubice) laterálně
- **kraniální** část duktů a tubulů **degeneruje**
- **kaudální** část **pronefrických duktů** zachovává exkreční funkci v průběhu vývoje, vznik **Wolfova** (mezonefrického) vývodu z kaudální části pronefrického duktu
- samci – **Wolfův duktus** jako základ nadvarlete, chámovodu, ejakulačního vývodu a semenných váčků
- samice – Wolfův duktus postupně degraduje (degradace bez testosteronu)



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývoj nadvarlete (epididymis)

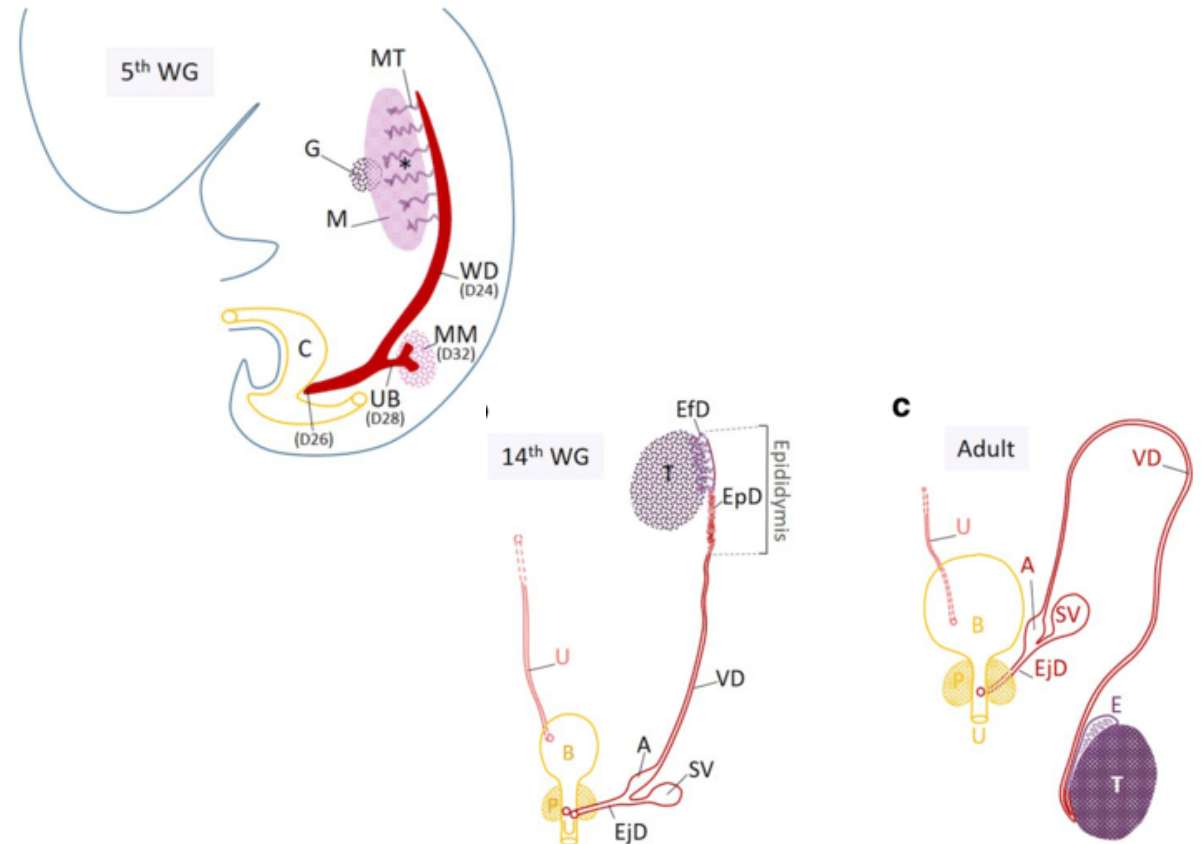
- **Wolfův vývod** prorůstá ke kloace, tvorba **mezonefrických tubulů** z nefrogenního mezenchymu
- luminizace Wolfova vývodu, vývoj **eferenčních vývodů** z mezonefrických tubulů (MT - spojení rete testis s nadvarletem)
- intenzivní **množení buněk** vede k **prodloužení** a vzniku **kliček** – začátek stáčení v **proximální** části, počátek **stáčení eferenčních vývodů**
- **distální** část se začíná stáčet **později** – vznik kliček v celém nadvarletí
- navazující **chánovod** již **není stočený**



Joseph et al. 2010. Dev Biol

Vývoj chámovodu (ductus deferens)

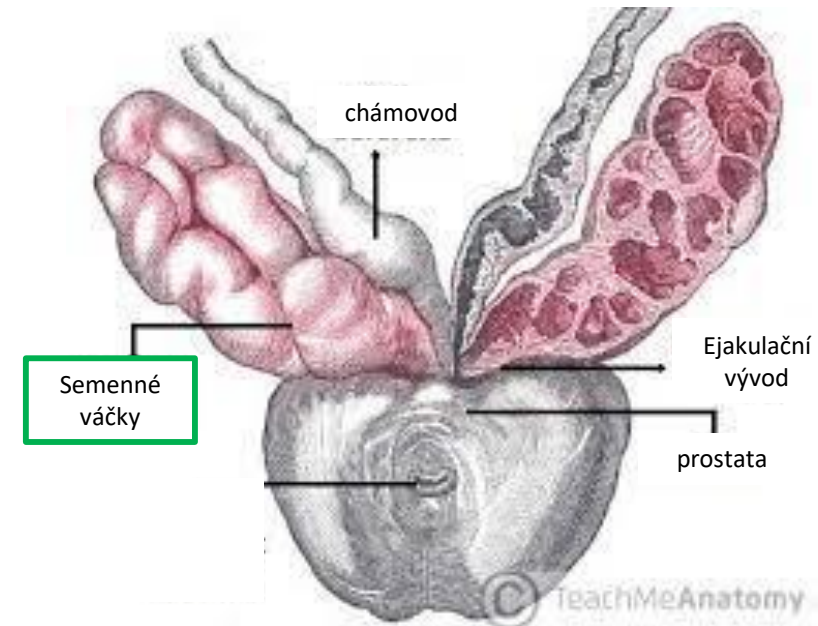
- základ – střední část **Wolfova** vývodu
- **spojení** nadvarlete (EpD) a ejakulačního vývodu (EjD)
- **prodlužování** vývodu, vznik buněk s cíliemi a vývoj silné vrstvy hladké svaloviny – aktivní transport spermií
- z **distální části Wolfova vývodu** se vyvíjí **ejakulační vývod** navazující na močovou trubici
- v oblasti **přechodu** chámovodu v ejakulační vývod se vyvíjí **semenné váčky**



Bieth et al. 2021. Hum Genet

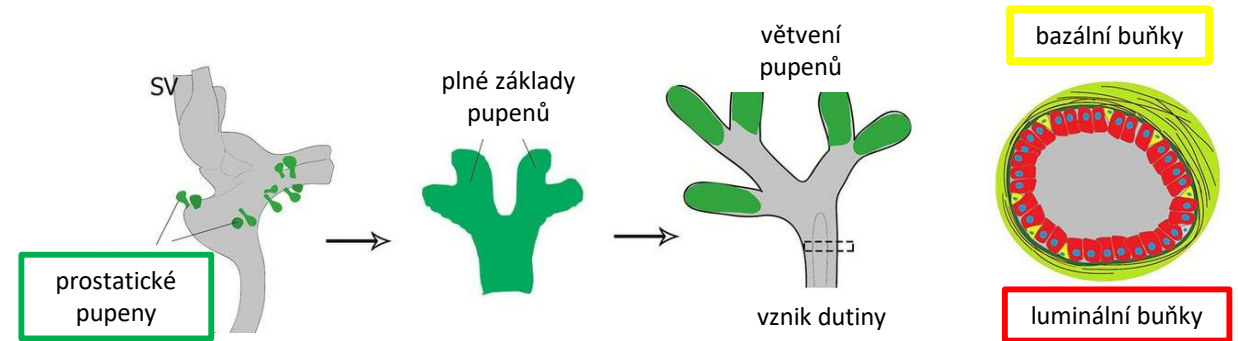
Vznik semenných váčků

- **semenné váčky** - podpůrné žlázy samčí rozmnožovací soustavy
- vznik párových **evaginací** (pupenů) v distální části Wolfova ductu do přilehlého mezenchymu
- další rozvoj váčků z pupenů – vznik protažených vakovitých útvarů
- sekreční buňky **vytvářejí podpůrné** látky ejakulátu:
 - fruktóza, proteiny, enzymy, vitamin C
 - semenogelin – protein vytvářející gelovitou matrix

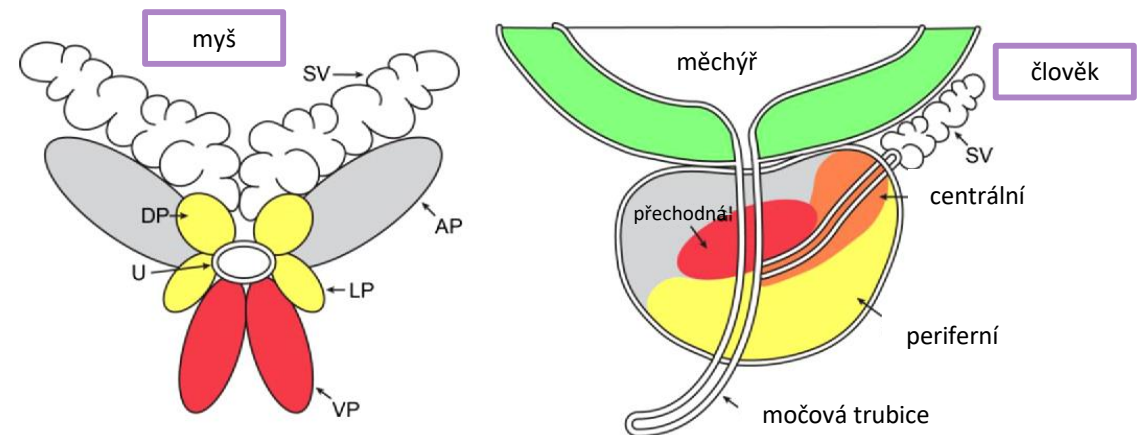


Vývoj prostaty

- prostata se vyvíjí z **urogenitálního sinu** – ventrální část po oddělení od kloaky (**endoderm**)
- vznik **prostatických epitelových pupenů** (myš 4 páry, člověk kompaktní žláza) z urogenitálního sinu indukci mezenchymových buněk urogenitálního sinu
- proliferace způsobuje růst a větvení pupenů, diferenciace epitelových buněk do **luminálních** (tvorba a sekrece podpůrných látek, část seminální tekutiny) a **bazálních** buněk (udržování integrity a diferenciace luminálních buněk)
- kanalizací** od proximální části pupene vzniká dutina vývodů
- urogenitální mezenchym** – tvorba stromatu - buňky hladké svaloviny a pojiva



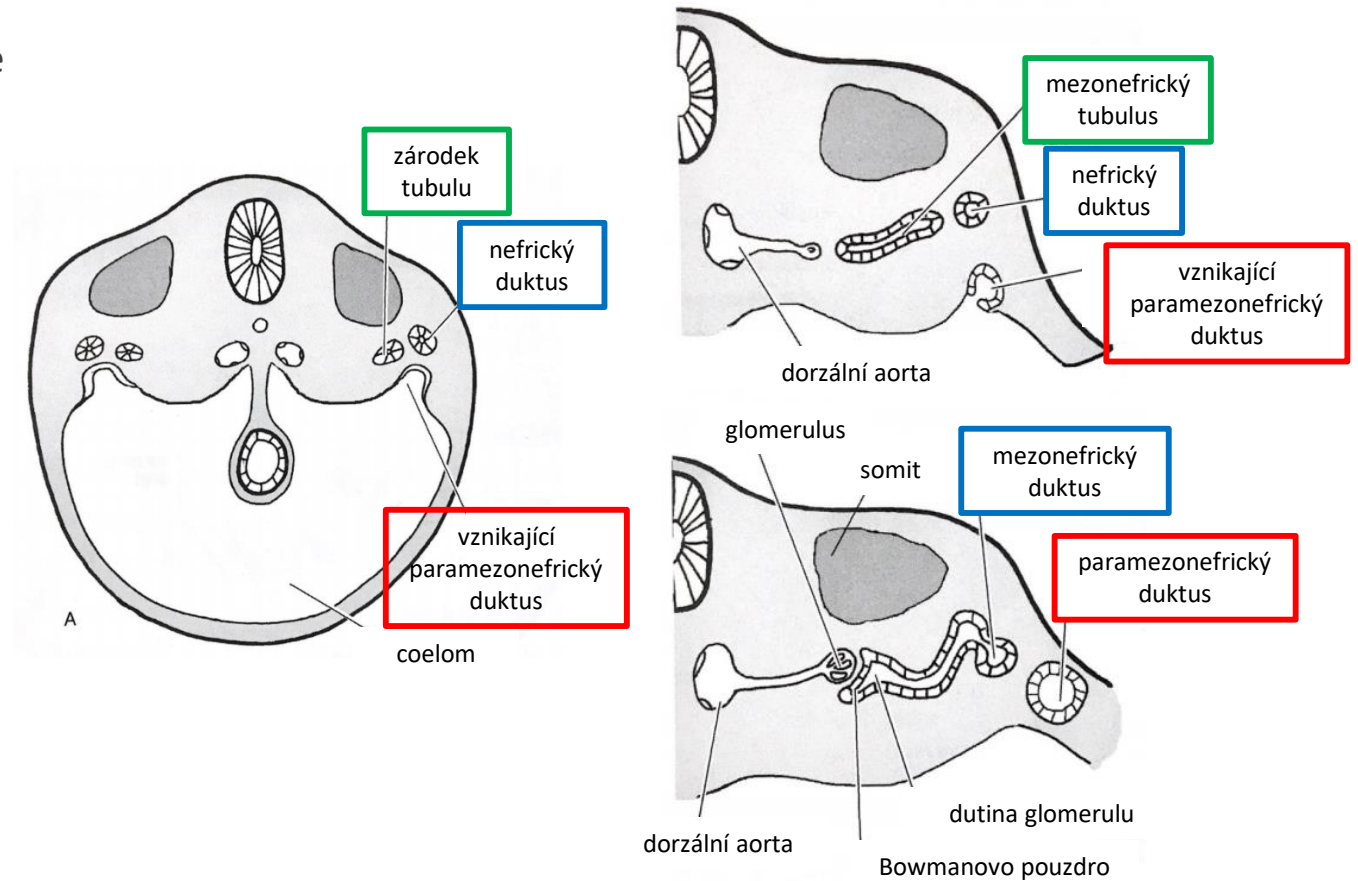
Kumari and Sinha, 2021.



Peng and Joyner, 2015.

Vývoj samičích vývodů

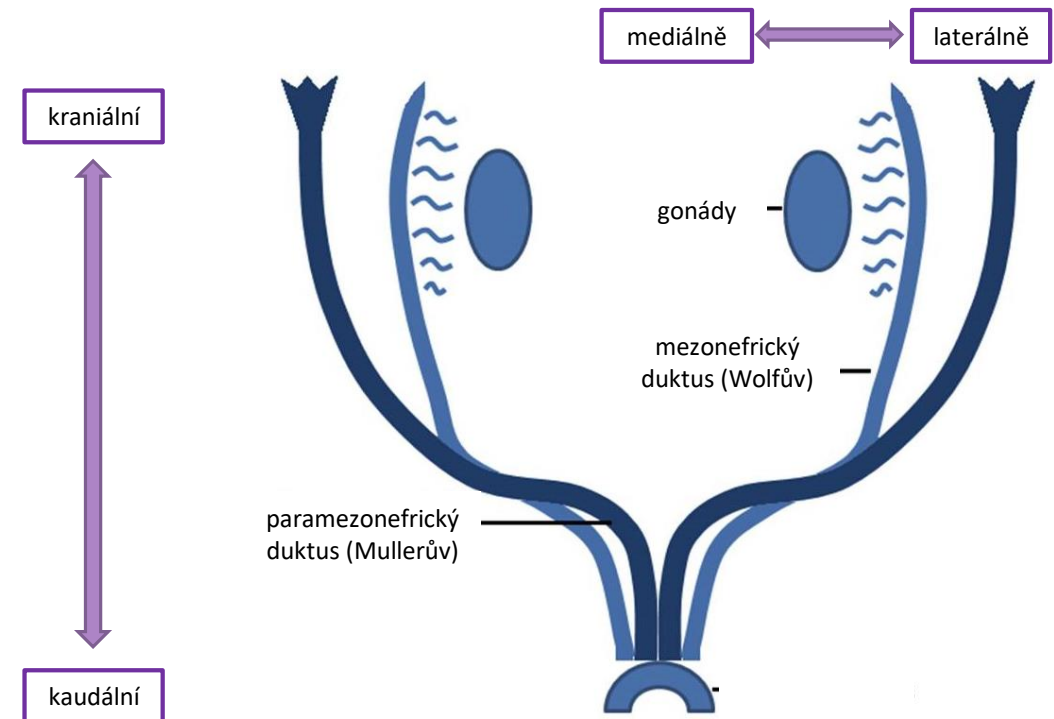
- nefrické dukty založeny laterálně, u samic postupně degradují
- laterálně od nefrických duktů vznikají **paramezonefrické dukty**
- **Paramezonefrické dukty** – základ pro vývoj Mullerových vývodů



upraveno McGeady et al. Veterinary Embryology. 2009

Vývoj paramezonefrických duktů

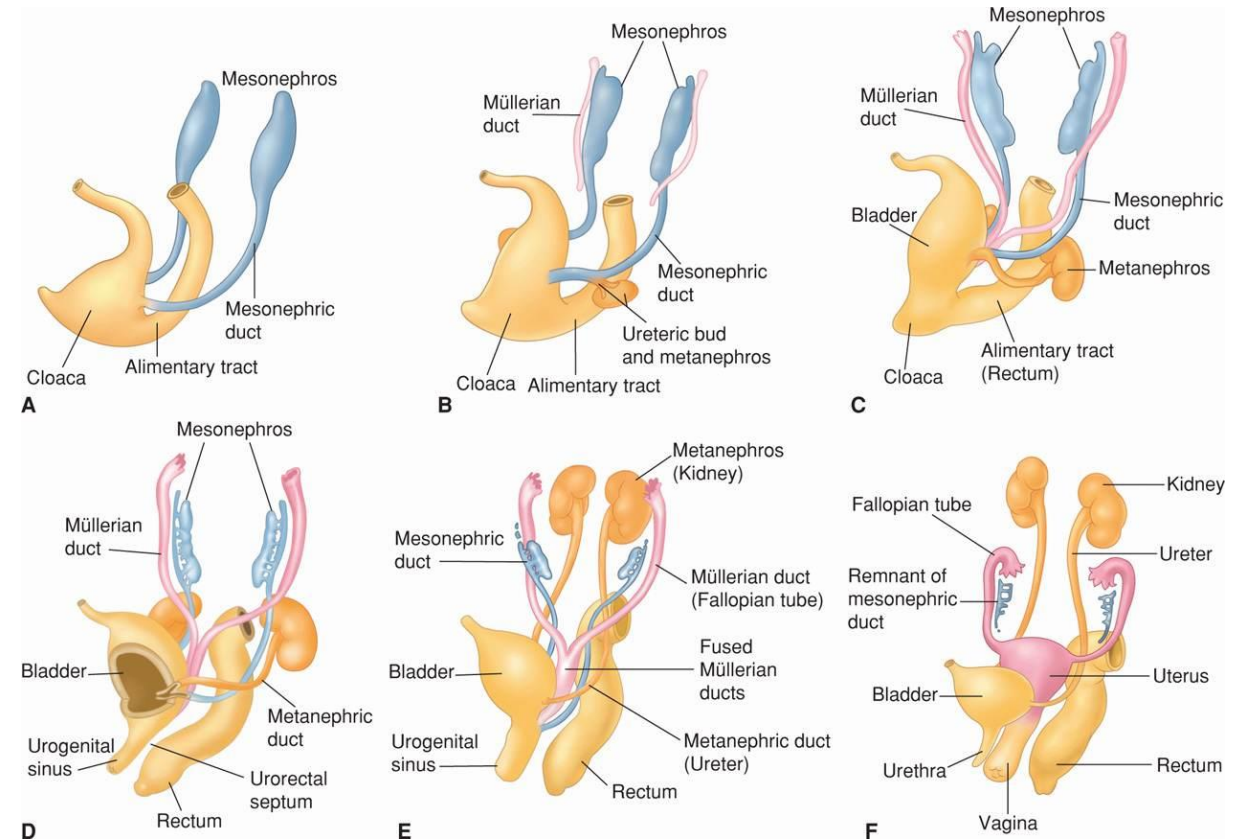
- o základ pro vznik **Mullerova** duktu
- o **samice** - základ pro vývoj vejcovodů, dělohy a horní třetiny pochvy
- o **samci** – atrofuje (Antimüllerův hormon, Sertoliho buňky)
- o vývoj **laterálně** od Wolfova duktů z coelomového epitelu, tzv. Mullerova hřebene
- o v kraniální oblasti paralelní vývoj s Wolfovými dukty
- o v kaudální oblasti přechod Mullerových duktů ventrálně



Corsoginho et al. 2016. ECR

Vývoj vejcovodů a dělohy

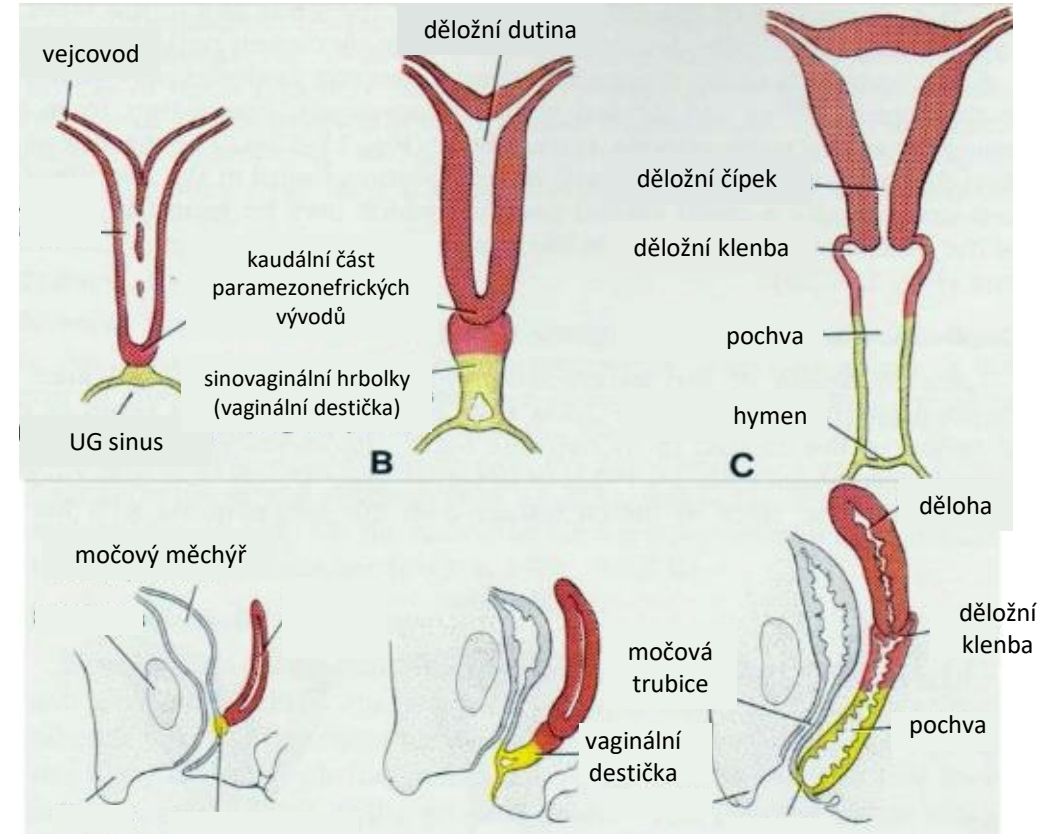
- vývoj z **Mullerova** vývodu, růst kaudálně
- **kraniálně** vývoj párových **vejcovodů**, **kaudálně** spojení vývodů – základ **dělohy** (kraniálně proliferace, rozšíření)
- spojením vznik **děložního septa** – rozvolněním vzniká děložní dutina
- **kraniálně** otevřené do **peritoneální dutiny** (kontakt s vaječníky), **kaudálně** napojení na **děložní rohy**
- kaudálně napojení vznikající dělohy na endodermové **sinovaginální hrbolky** – část urogenitálního sinu přiložená k děloze (původně ventrální strana kloaky)
- rozdělení urogenitálního sinu:
 - ventrálně - močová trubice a močový měchýř
 - dorzálně - část **pochvy**



Bradshaw, 2012.

Vývoj pochvy (vagina)

- o dva zdroje:
 - o horní třetina – **Mullerův vývod (mezoderm)**
 - o dolní dvě třetiny – **Urogenitální sinus (endoderm)**
- o rozdělení urogenitálního sinu:
 - o ventrálně - močová trubice a močový měchýř
 - o dorzálně - část **pochvy**
- o spojení **dělohy** se **sinovaginálními hrbolky (vaginální destička)**, proliferace a fúze → vznik kompaktního plného útvaru
- o později dochází k **resorpci** vaginální destičky a **kanalizaci** (apoptóza) – vznik poševní dutiny
- o poševní dutina oddělena od dutiny urogenitálního sinu příčnou membránou - **hymen**

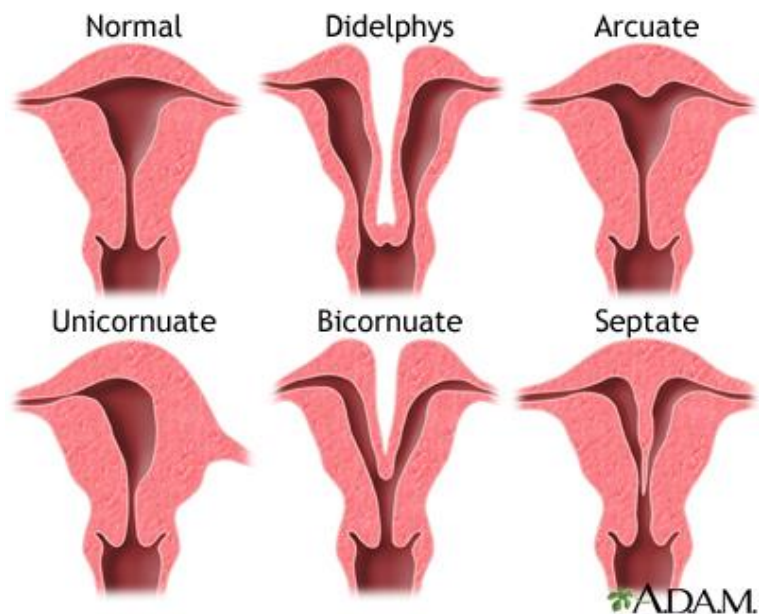


Sahar Hafeez

Vývojové vady samičích vývodů

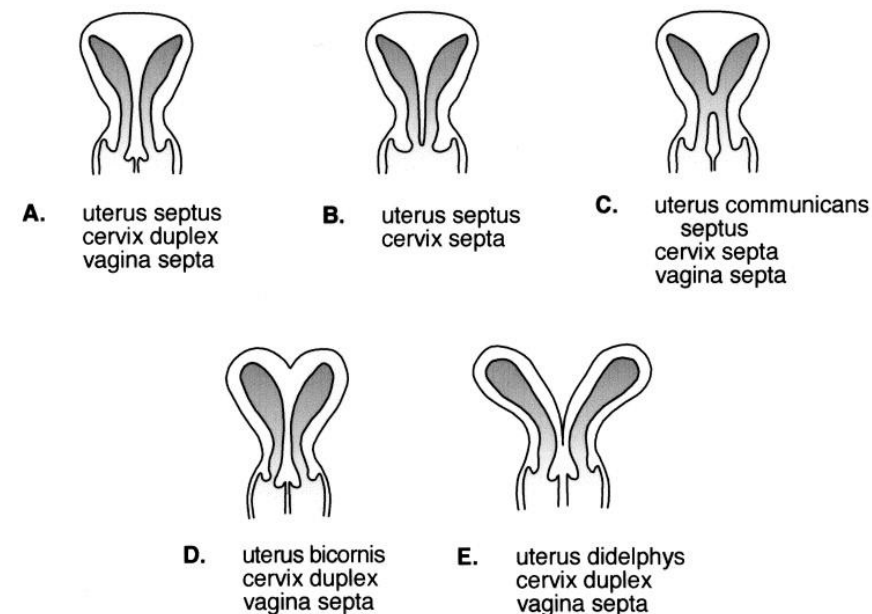
○ Vývojové vady dělohy

- defekty způsobené chybnou fúzí Mullerových vývodů
- defekty způsobené nedostatečným oddělením septa
- často spojené s vadami vejcovodů
- mohou způsobovat neplodnost nebo problémy v těhotenství



○ Vývojové vady pochvy

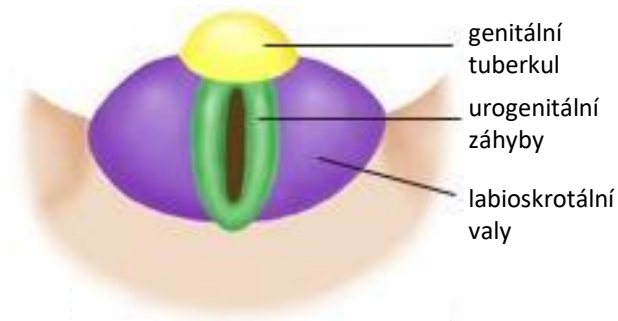
- často spojené s vadami dělohy a čípku
- poševní septum – nedochází k fúzi, vznik dvou pochev



Vývoj vnějších genitálií

o základ – **indiferentní** stádium tvořeny **třemi** částmi:

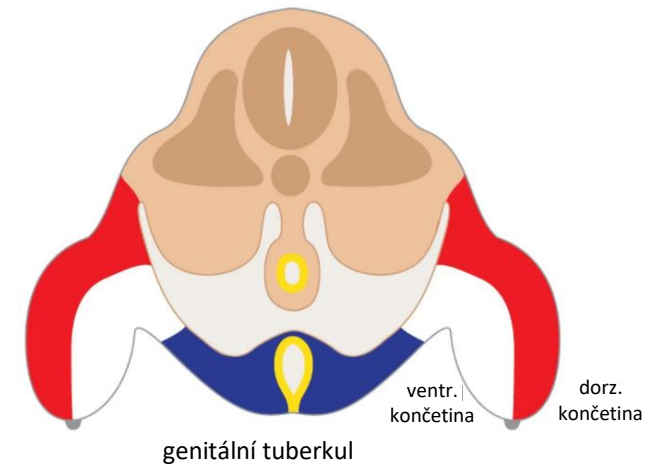
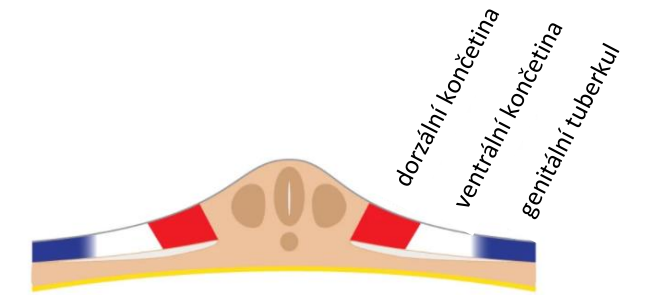
- o **genitální (falický) tuberkul** (penis, klitoris)
- o **urogenitální (kloakové) záhyby** (močová trubice, malé stydké pysky)
- o **labioskrotální valy** (šourek, velké stydké pysky)



Development External Genitalia, 2011.

o vnější genitálie vznikají ze všech tří zárodečných vrstev:

- o **mezoderm laterální ploténky** – stroma (vnitřní hmota - klitoris, penis)
- o **endoderm** – močová trubice
- o **ektoderm** – vnější krytí kůže a kožními deriváty (ochlupení)



Herrera and Cohn, 2014. Sci Rep

Vývoj samčích pohlavních orgánů

- **genitální tuberkul**

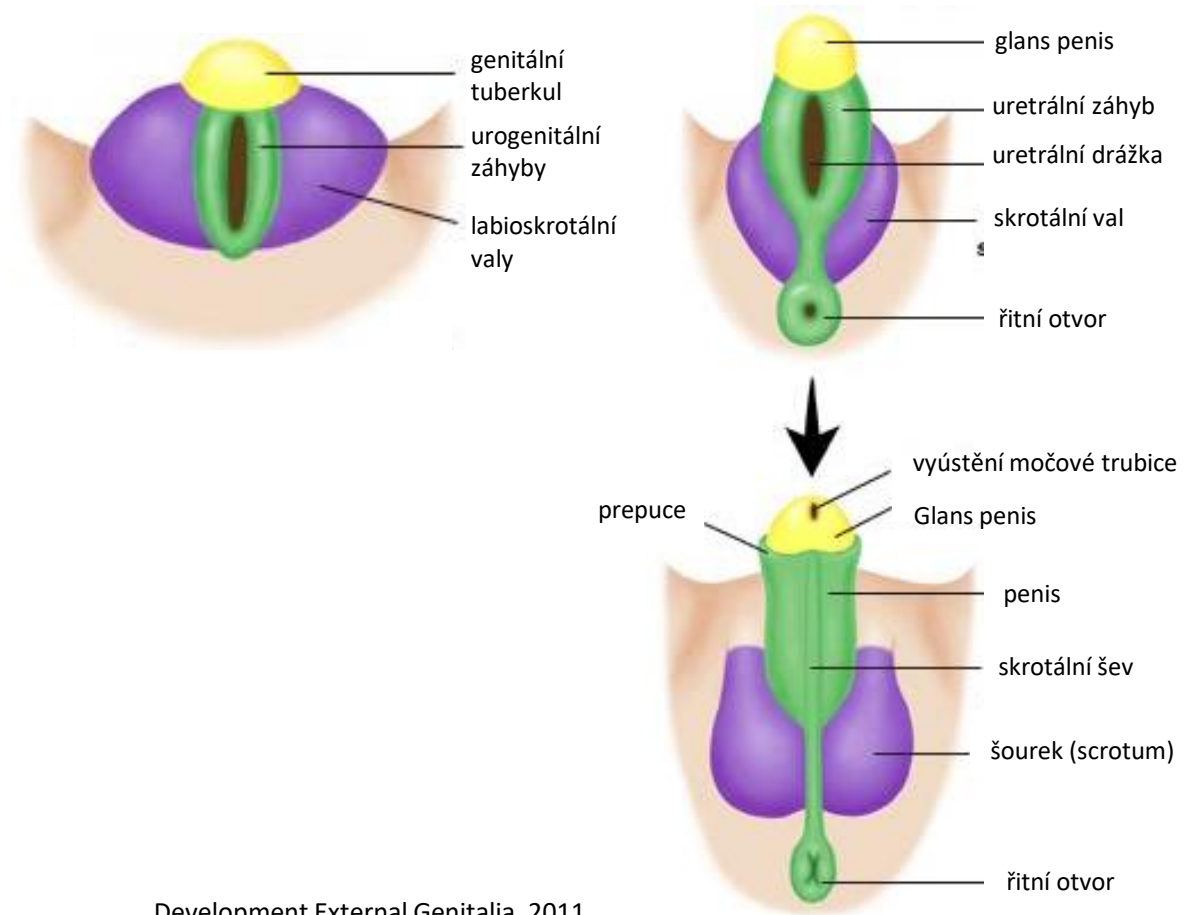
- vývoj penisu

- **urogenitální záhyby**

- fúze základů v mediální rovině
- vznik uzavřené močové trubice

- **labioskrotální valy**

- růst proti sobě
- fúze v mediální rovině
- vznik šourku

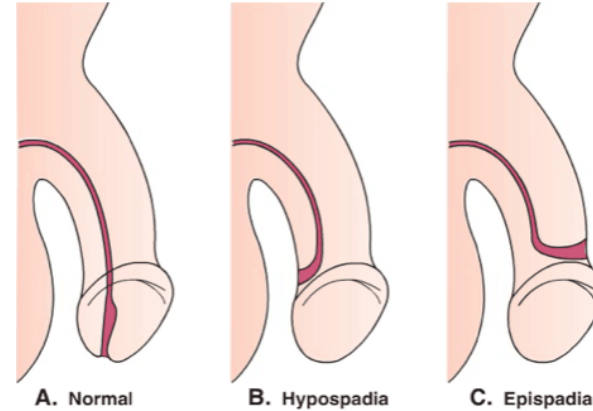


Development External Genitalia, 2011.

Vývojové vady samčích vnějších genitálií

- **Hypospádie/Epispádie**

- špatné vyústění močové trubice
- vyústění na ventrální/dorzální straně pohlavního údu
- častěji u chlapců



- **Rozdělený šourek (scrotum bifidum)**

- nedochází k fúzi labioskrotálních valů mediálně
- varlata uložena ve dvou oddělených šourcích



Vývoj samičích pohlavních orgánů

- **genitální tuberkul**

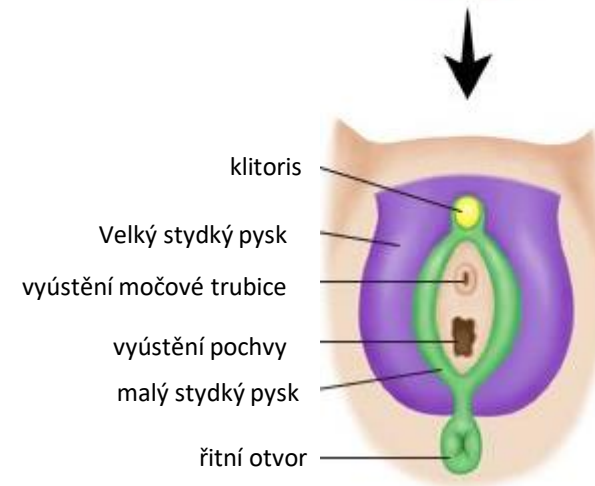
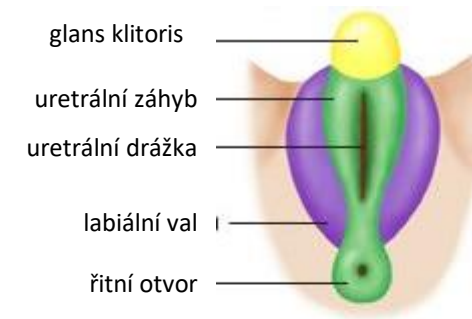
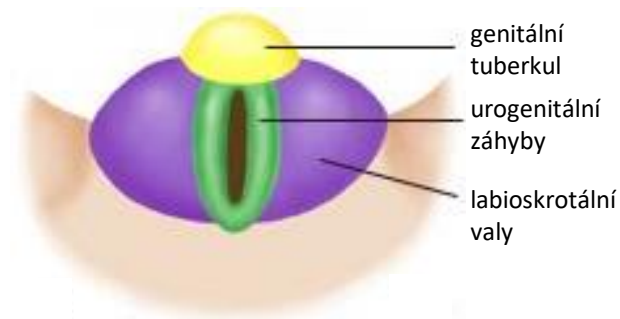
- pomalý růst
- vznik klitorisu

- **urogenitální záhyby**

- nedochází k fúzi v mediální rovině
- párové malé stydké pysky

- **labioskrotální valy**

- nedochází k fúzi v mediální rovině
- párové velké stydké pysky



Development External Genitalia, 2011.

Vývojové vady samičích vnějších genitálií

◦ Labiální fúze

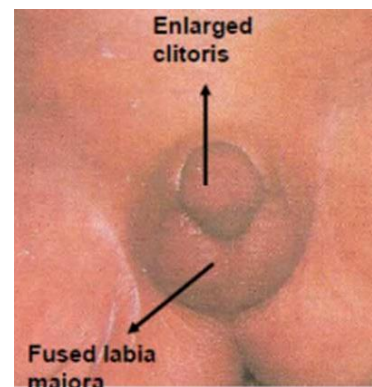
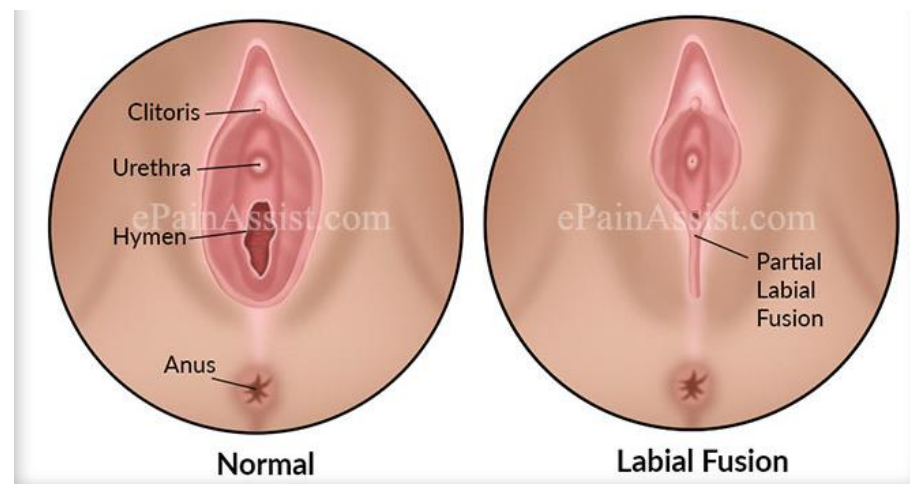
- abnormální srůst stydkých pysků
- blokáce vývodu pochvy

◦ Hypertrofie velkých stydkých pysků

- Abnormální zvětšení velkých stydkých pysků
- Často v důsledku vrozené adrenální hyperplázie

◦ Klitorální defekty

- Obecně velice vzácné
- dvojitý klitoris nebo rozdělený (bifid) klitoris
- Hypertrofie – způsobená adrenální hyperplázií



Poznatky z dnešní přednášky

- Vývoj rozmnožovací soustavy bezobratlých (hádátka, Drosophila)
- Zdroje a procesy ve vývoji rozmnožovací soustavy obratlovců
- Vývoj pohlavních žláz, spermatogeneze, folikulogeneze
- Vývoj vývodů rozmnožovací soustavy
- Vývoj vnějších genitálií
- Vývojové vady